

# **LINFADENECTOMIA PELVICA Y PARA-AORTICA EN EL CANCER DE CERVIX LOCALMENTE AVANZADO**

Tesis doctoral: Gonzalo Mezquita Gómez

Directores:

Dr. Juan Carlos Muruzábal Torquemada

Prof. Dr. Matías Jurado Chacón

Prof. Dr. Gregorio Tiberio López







# AGRADECIMIENTOS

## INDICE GENERAL

1. INTRODUCCION.....	7
2. HIPOTESIS.....	55
3. OBJETIVOS.....	57
4. METODOLOGIA.....	59
5. RESULTADOS.....	69
6. DISCUSION.....	153
7. CONCLUSIONES.....	169
8. BIBLIOGRAFIA.....	171



# INTRODUCCION

1. Epidemiología.....	9
2. Etiopatogenia.....	13
2.1 Cáncer de cérvix y VPH.....	13
2.2 Factores de riesgo.....	15
3. Lesiones precursoras.....	17
4. Clasificación anatomopatológica.....	19
4.1 Carcinoma escamoso.....	21
4.2 Adenocarcinoma.....	22
4.3 Otros tipos histológicos.....	23
5. Diagnóstico.....	25
5.1 Manifestaciones clínicas.....	25
5.2 Exploración física.....	25
5.3 Exploraciones complementarias.....	27
6. Estadificación.....	29
7. Vías de diseminación.....	34
8. Factores pronósticos.....	36
9. Tratamiento.....	40
9.1 Estadíos precoces (“early-stage cervical cancer”).....	40
9.2 Estadíos localmente avanzados (“locally advanced cervical cancer”).....	45
9.2.1 Estudio ganglionar pretratamiento.....	45
9.2.2 Tratamiento.....	49



## 1.EPIDEMIOLOGIA

El cáncer de cérvix es una de las principales causas de muerte por cáncer ginecológico en mujeres a nivel mundial (1).

La incidencia de esta neoplasia varía según la región estudiada ( Fig. 1).

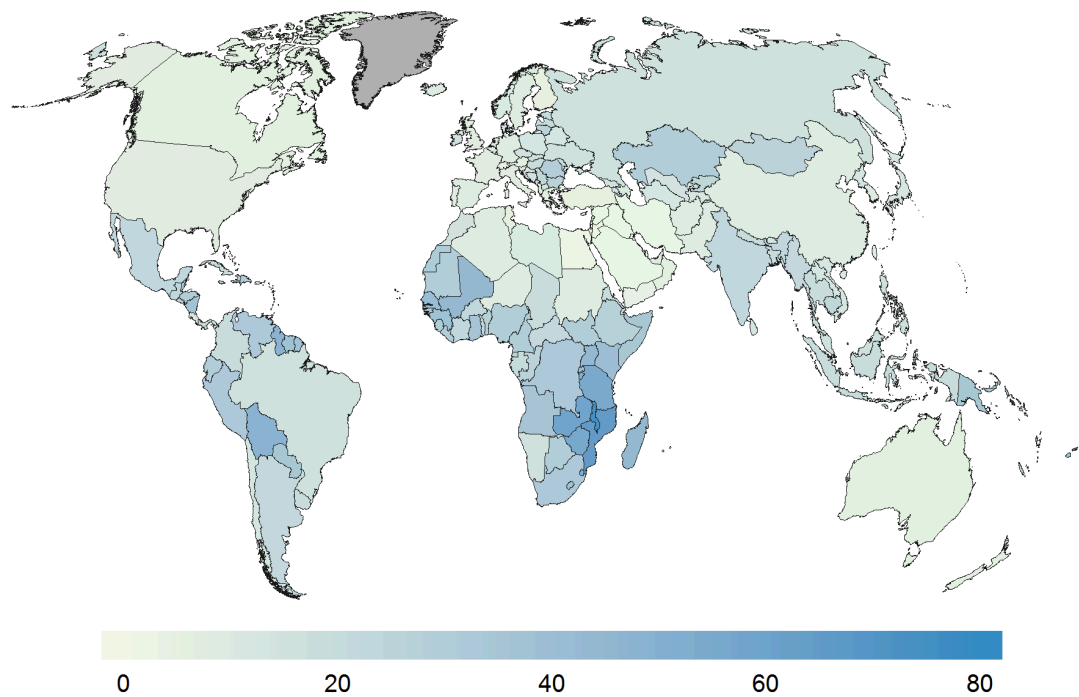


Figura 1. Incidencia estimada de cáncer de cérvix a nivel mundial en 2012.

En los países desarrollados su incidencia ha disminuido gracias a un efectivo programa de screening, ocupando el décimo puesto tras el cáncer de mama, colorrectal, pulmón, endometrial, estómago, ovario, linfoma no Hodgkin, melanoma y páncreas ( Fig. 2).

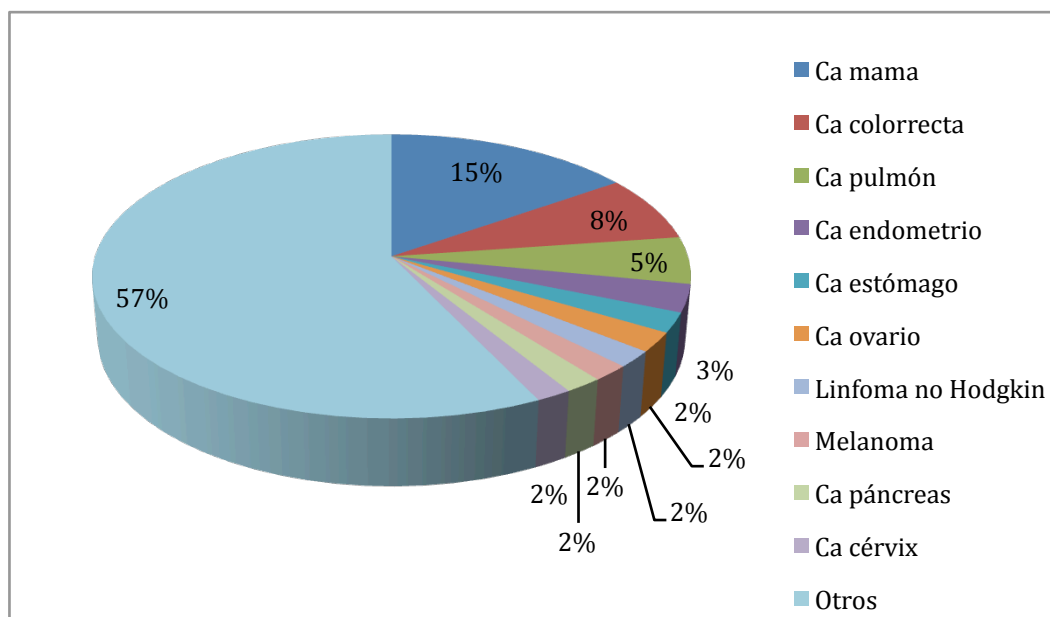


Figura 2. Incidencia de cáncer de cervix en países desarrollados.

Sin embargo, en los países en vías de desarrollo esta incidencia es mayor, encontrándose en un segundo puesto tras el cáncer de mama (1) ( Fig. 3).

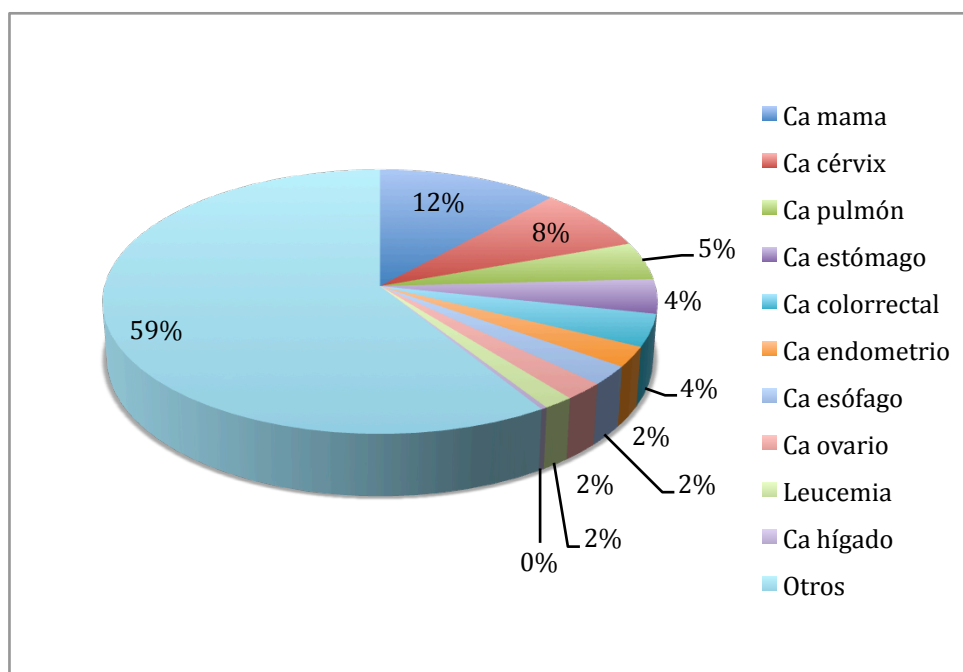


Figura 3. Incidencia de cáncer de cervix en países en vías de desarrollo.



A nivel mundial, el cáncer cervical ocupa el cuarto puesto entre las neoplasias malignas en la mujer, tras el cáncer de mama, el cáncer colorrectal y el cáncer de pulmón (2) ( Fig.4).

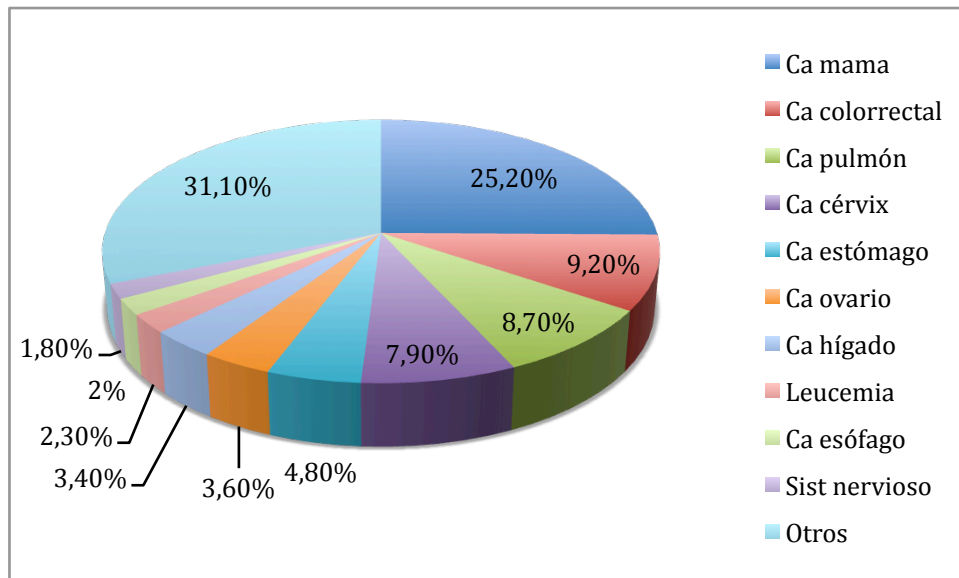
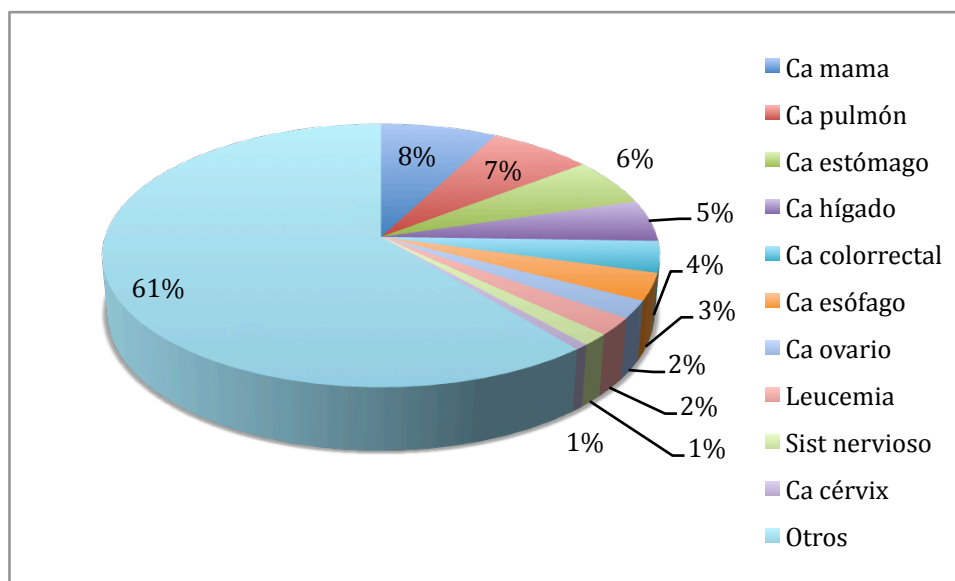


Figura 4. Incidencia de cáncer de cervix a nivel mundial.

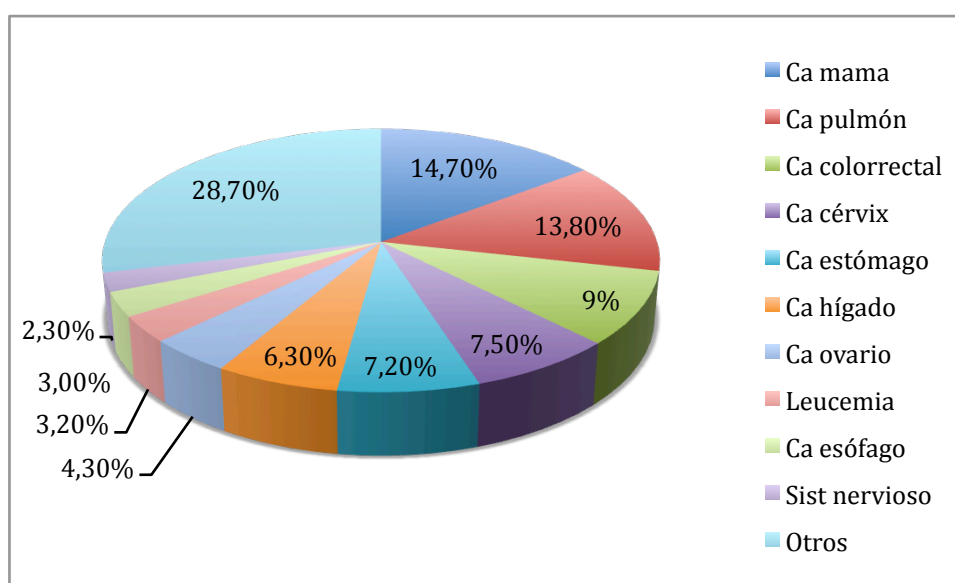
Cada año se diagnostican en el mundo alrededor de 520.000 nuevos casos de cáncer cervical y más de la mitad de ellos causan la muerte de la paciente.

En nuestro país, al igual que en el resto de países desarrollados, el cáncer de cervix es el tercer cáncer ginecológico, situándose por detrás del cáncer de endometrio y de ovario, con una tasa poblacional ajustada a la edad (TAE) de incidencia media de 6.3 x 100.000 mujeres año (3).

La mortalidad producida por el cáncer de cervix varía según las distintas áreas geográficas oscilando entre el 0.9 y 22.5 por 100.000. En los países en vías de desarrollo ocupa el segundo lugar en la mujer tras el cáncer de mama (1) (Fig. 5), mientras que a nivel mundial se posiciona en cuarto lugar, tras el cáncer de mama, pulmón y colorrectal (2) (Fig. 6).



**Figura 5.** Mortalidad por cáncer de cervix en países en vías de desarrollo.



**Figura 6.** Mortalidad por cáncer de cervix a nivel mundial.

En España la tasa de mortalidad ajustada por edad para el cáncer de cervix es de 1.9 por 100.000 mujeres año, 712 casos al año, lo que representa la decimoquinta causa de muerte por tumores en la mujer de cualquier edad, pero la tercera en mujeres de entre 15 y 44 años, aumentando la TAE en este rango de edad a 1.2 por 100.000, detrás de los cánceres de mama y pulmón (3).

## 2. ETIOPATOGENIA

### 2.1 Virus del papiloma humano

El virus del papiloma humano (VPH) es el agente causal de prácticamente la totalidad de las neoplasias de cérvix y de sus lesiones precursoras (4).

El VPH pertenece a la familia de Papoviridae. Presenta una cápside icosaédrica constituida por 72 capsómeros que determina los antígenos específicos de género y tipo.

La cápside contiene el genoma celular, constituido por una doble cadena de ADN circular.

El genoma, a efectos funcionales, se puede dividir en tres regiones:

-Región *early*: compuesta por varios genes (E) que codifican proteínas involucradas en la replicación del ADN viral, transcripción y transformación celular. La E1 realiza funciones de mantenimiento y replicación; la E2 participa en la replicación y transcripción; la E4 ejerce su función sobre la red de queratina del citoplasma y puede determinar el halo citoplasmático denominado coilocitosis; la E5 ejerce, transforma e interacciona con los receptores del factor de crecimiento epitelial (EGF); la E6 y la E7 pueden inducir proliferación y transformación celular y participar en la replicación vírica.

-Región *late*: formada por los genes L1 y L2 que codifican las proteínas de la cápside viral.

-LCR (*long control region*), también denominada URR (*upper regulatory region*): no contiene genes, pero sí elementos de regulación de la transcripción y replicación y es el lugar donde se localizan los promotores que inician la replicación.

Se han descrito más de 150 tipos de VPH, de los cuales aproximadamente 40 afectan al tracto anogenital.

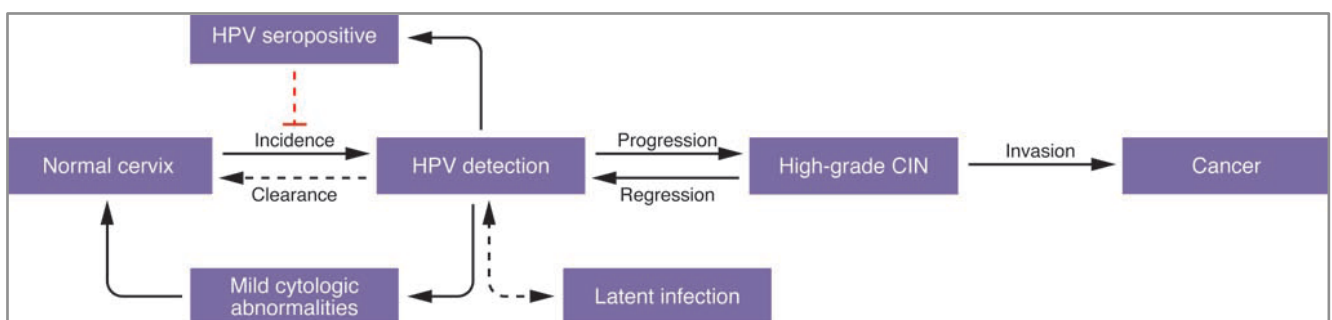
El 70% de las lesiones cervicales invasivas están causadas por dos genotipos de alto riesgo oncogénico que son el 16 y el 18. El 25-35% de los casos restantes están causados por otros diez genotipos distintos.

El modelo de carcinogénesis cervical se basa en la persistencia de la infección por el VPH como elemento necesario para el desarrollo de lesiones precursoras y cáncer. Durante los primeros años de vida sexual existe una elevada incidencia de infección y aclaramiento viral. Más del 90% de las infecciones en este grupo de mujeres son transitorias y se aclaran en los dos primeros años, siendo irrelevantes desde el punto de vista oncogénico. Sin embargo, las mujeres mayores de 30 años presentan una menor prevalencia de infección por VPH pero con un mayor porcentaje de persistencia, lo que conlleva un mayor riesgo e incidencia de lesiones precursoras a partir de esta edad (5).

Este aclaramiento del virus en los dos primeros años conlleva a que aproximadamente un 60% de las mujeres con ADN del VPH desarrollen anticuerpos frente al virus convirtiéndose en VPH seropositivas, de manera que si tomamos una muestra celular durante el pico de producción viral probablemente la citología saldrá alterada.

Un pequeño porcentaje de pacientes presentarán infección persistente, y si se trata de un genotipo de VPH de alto riesgo estarán en riesgo de desarrollar una lesión precancerosa o neoplasia intraepitelial cervical grado 3 (CIN 3).

Más de un tercio de estas lesiones progresarán a cáncer invasor en una o dos décadas (Fig. 7).



**Figura 7.** Historia natural del VPH y el cáncer cervical (5).

Entre los factores de riesgo para la progresión de la infección por VPH se encuentran: el mayor número de parejas sexuales, el tabaquismo, el uso prolongado de anticonceptivos orales (ACO), la multiparidad y la co-infección por otras infecciones de transmisión sexual (6).

## **2.2 Factores de riesgo (7)**

El principal factor etiológico del cáncer de cérvix es el VPH, por lo tanto todos aquellos factores que aumenten el riesgo de adquirir el virus van a aumentar el riesgo de esta neoplasia.

Entre éstos se incluyen:

### **- Conducta sexual**

El factor de riesgo determinante para el cáncer de cérvix es el comportamiento sexual.

González y Green demuestran en su estudio que el riesgo de cáncer de cérvix aumenta con el incremento del número de parejas sexuales ( $\geq 6$ ) y con la edad temprana ( $< 18$  años) de inicio de las relaciones sexuales, ya que la inmadurez cervical, las deficiencias del flujo cervical protector y un aumento de la ectopia cervical pueden conducir a una mayor susceptibilidad para la adquisición de una infección por este virus en mujeres adolescentes y adultas jóvenes (7).

### **- Pareja sexual de riesgo**

Las pacientes cuyo compañero sexual tiene relaciones con otras mujeres tienen cinco veces más de riesgo de infección por el virus (6).

### **- Historia de infecciones de transmisión sexual**

La coinfección por el VHS tipo 2 y por Chlamydia Trachomatis actúan como cofactores, aumentando el riesgo de cáncer cervical (6).

### **- Inmunosupresión**

Pacientes inmunodeprimidas y pacientes VIH tienen más riesgo de desarrollar cáncer cervical si se comparan con individuos sanos de la misma edad (6).

### **- Anticonceptivos orales (ACOs)**

El uso de ACOs durante cinco años o más aumenta el riesgo de cáncer cervical en comparación con las mujeres que nunca han tomado ACOs (6).

- Tabaco

Las mujeres fumadoras presentan un aumento significativo del riesgo de cáncer cervical en comparación con las mujeres que nunca han fumado. Así mismo el cese del hábito tiene importantes beneficios protectores (7).

- Paridad

El riesgo relativo de cáncer cervical aumenta al aumentar el número de embarazos a término y con la menor edad en el momento del primer parto (7).

### 3. LESIONES PRECURSORAS

Las lesiones precursoras del cáncer de cérvix suelen ser asintomáticas y presentan un largo periodo de latencia, por lo que el diagnóstico precoz de este tipo de lesiones, mediante programas de screening, ha ayudado a disminuir la incidencia del cáncer de cérvix y ha permitido un diagnóstico en fases más precoces (3).

El diagnóstico de este tipo de lesiones es microscópico, mediante estudio citológico y/o histológico. El estudio citológico es sencillo y proporciona una imagen real del estado celular, sin embargo puede haber cierto grado de subjetividad en la interpretación. El estudio histológico de un fragmento tisular obtenido mediante biopsia, es más reproducible y permite detectar lesiones potencialmente microinvasoras que pueden pasar inadvertidas en la citología.

El estudio molecular de estas lesiones nos ayuda a diferenciar aquellas que van a evolucionar a formas más agresivas. Entre los marcadores que disponemos para este fin se encuentran el Ki-67 y el p16 (tinción dual), que es un marcador subrogado de la disregulación del ciclo celular secundario a la infección por VPH (8).

Clasificación Citológica (Sistema Bethesda 2001) (3):

- **L-SIL:** lesión escamosa intraepitelial de bajo grado, se caracteriza por aumento del tamaño del núcleo de las células intermedias, con aumento de la relación núcleo-citoplasma. El núcleo es hipercromático y con membrana irregular. Los nucleolos son pequeños o ausentes. Incluye cambios sugestivos de CIN 1, cambios coilocíticos y condilomatosos resultado de la infección por el VPH.
- **H-SIL:** lesión escamosa intraepitelial de alto grado, el agrandamiento del núcleo afecta a células de capas bajas. Incluye cambios sugestivos de CIN 2, CIN 3 y CIS.
- **ASC-US:** atipia de células escamosas de significado incierto. Consiste en el agrandamiento del núcleo de la célula escamosa.
- **ASC-H:** atipia de células escamosas, sin poder descartar lesión de alto grado.
- **AGC:** atipia de células glandulares, sugiere lesión de células glandulares, endocervicales o endometriales.

Clasificación Histológica (3):

- CIN 1: neoplasia intraepitelial cervical de grado 1, el epitelio normal es sustituido por células atípicas situadas en el tercio inferior del epitelio.
- CIN 2: neoplasia intraepitelial cervical de grado 2, en este caso se afecta el tercio inferior y medio del epitelio.
- CIN 3: neoplasia intraepitelial cervical de grado 3, afectación de la totalidad del grosor del epitelio. La desorganización es marcada y se observan figuras mitóticas en capas altas. Se considera sinónimo de carcinoma escamoso in situ (CIS).
- AIS: adenocarcinoma in situ, la alteración celular afecta al epitelio glandular con clara atipia citológica.
- Carcinoma invasor: lesión micro o macroscópica con afectación del estroma



## 4. CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

La mayor parte de las lesiones premalignas y carcinomas de cérvix se originan en la zona de transformación cervical, desde donde se extienden al exocérnix, endocérnix o ambos (3).

En las fases iniciales, el carcinoma cervical no posee características macroscópicas que permitan el diagnóstico con la simple inspección, de manera que en esta fase el diagnóstico sólo puede realizarse mediante citología, colposcopia y biopsia.

En fases más avanzadas, las lesiones macroscópicas pueden adoptar una apariencia variable:

-Exofítica (65%): son masas friables e irregulares con una superficie polipoidea o papilar, sangran con facilidad y con frecuencia se necrosan.

-Endofítica (35%): lesiones con superficie ulcerada que infiltran en profundidad el estroma cervical. Se localizan sobre todo en el canal endocervical.

La clasificación histológica más utilizada en la práctica clínica se fundamenta en la propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Fig. 8).

Carcinoma escamoso	Queratinizante	M80713
	No queratinizante	M80723
	Papilar	M80523
	Basaloide	M80833
	Condilomatoso (Warty)	M80513
	Verrucoso	M80513
	Escamotransicional	M80203
	Tipo linfoepitelioma	M80823
Adenocarcinoma	Endocervical de tipo usual	M84803
	Mucinoso	M81403
	Tipo gástrico	M84823
	Intestinal	M81443
	Células en anillo de sello	M84903
	Villoglandular	M82633
	Endometroide	M83803
	De células claras	M83103
	Seroso	M84413
	Mesonéfrico	M91103
	Adenocarcinoma con componente neuroendocrino	M85743
Otros tumores epiteliales	Carcinoma adenoescamoso	M85603
	Carcinoma de células vítreas (glassy cell)	M80153
	Carcinoma adenoide basal	M80983
	Carcinoma adenoide quístico	M82003
	Carcinoma indiferenciado	M80203
Tumores Neuroendocrinos		
	○ Bien diferenciados	Carcinoide M82403
	○ De alto grado	Carcinoide atípico M82493
		Carcinoma neuroendocrino de célula pequeña M80423
Tumores Mesenquimales		Carcinoma neuroendocrino de célula grande M82413
	Leiomioma	M88903
	Rabdomioma	M89103
	Sarcoma alveolar de partes blandas	M95813
	Tumor maligno de vainas nerviosas periféricas	M95403
	Liposarcoma	M88503
	Sarcoma endocervical indiferenciado	M88053
Tumores mixtos epiteliales-mesenquimales	Sarcoma de Ewing	M93643
	Adenosarcoma	M89333
	Carcinosarcoma	M89803
Tumores melanocíticos	Melanoma	M87203
Tumores germinales	Tumor del saco vitelino	

Figura 8. Tipos histológicos (OMS, 2014) (9).

#### **4.1 Carcinoma escamoso:**

El carcinoma escamoso es el tipo histológico más frecuente de los tumores malignos de cuello de útero, representando más del 75% de los casos.

El diagnóstico es habitualmente sencillo debido a la característica disposición del epitelio escamoso.

El límite entre el epitelio escamoso y el estroma es muy irregular. Del epitelio superficial parten proliferaciones que penetran a modo de cordones en la profundidad del tejido conjuntivo. Alejados de la superficie se pueden observar nidos y cordones de células carcinomatosas. En el estroma existe una reacción inflamatoria constituida por leucocitos polimorfonucleares, linfocitos y células plasmáticas.

El epitelio de superficie puede encontrarse destruido por la necrosis y observarse solamente los nidos o cordones de células neoplásicas.

En la profundidad se pueden encontrar grupos de células neoplásicas en el estroma o en el interior de estructuras vasculares, linfáticas o sanguíneas.

El diagnóstico debe completarse con el estudio de las características de las células que componen el epitelio. El dato más característico es la ausencia de estratificación normal del epitelio, con un aumento importante del número de células neoplásicas debido al incremento de la capacidad de multiplicación.

Las células se caracterizan por tener una morfología poligonal, unos bordes definidos y un citoplasma amplio y eosinófilo. Se pueden observar puentes intercelulares. Los núcleos presentan un pleomorfismo variable. La cromatina suele ser granulosa y tosca y se observa actividad mitótica. En el citoplasma de las células puede detectarse mucina, pero este hecho no debe alterar el diagnóstico ni tampoco parece afectar al pronóstico.

Principalmente, existen dos tipos de carcinoma escamoso:

- El carcinoma queratinizante se caracteriza por presentar nidos de células escamosas grandes con un amplio citoplasma. Frecuentemente contienen zonas de queratinización (perlas córneas). La presencia de una sola perla córnea es suficiente para establecer el diagnóstico de carcinoma queratinizante.

- El carcinoma no queratinizante se diferencia del anterior por carecer de perlas córneas, aunque suele mostrar células aisladas disqueratósicas.

Además se han descrito otras variantes morfológicas, entre las que cabe destacar el carcinoma verrucoso, el carcinoma condilomatoso y el carcinoma papilar o transicional (9).

#### **4.2 Adenocarcinoma:**

El adenocarcinoma es el segundo tipo histológico más frecuente. Representa el 15-20% de los tumores de cérvix uterino y su pronóstico es peor que el del carcinoma escamoso, aunque no hay diferencias en la estrategia de tratamiento.

La característica común de este tipo de tumores es la diferenciación histológica glandular . El diagnóstico inicial suele ser más tardío, ya que las lesiones incipientes suelen aparecer en el canal endocervical a partir de pequeños focos de adenocarcinoma insitu que son más difíciles de diagnosticar en estadios precoces (10).

Existen distintos tipos histológicos en función del patrón morfológico predominante (11):

- El adenocarcinoma usual-type, es el subtipo de adenocarcinoma más frecuente, representando el 80-90% de todos los adenocarcinomas. En el pasado esta variante hacía referencia al adenocarcinoma mucinoso, pero la mayoría de las células no contienen mucina o la tienen en una proporción muy escasa. El tumor se compone de glándulas de distintos tamaños y papilas, con células columnares de citoplasma eosinófilo e intensa actividad mitótica y frecuentes cuerpos apoptóticos. Frecuentemente se asocia con adenocarcinoma in situ, que es el precursor de este tipo de adenocarcinoma. Este tipo de tumores se encuentran siempre asociados a HPV de alto riesgo.

- El adenocarcinoma mucinoso se caracteriza por la presencia de abundante mucina en el citoplasma de la mayor parte de las células tumorales. A su vez, dentro de este grupo histológico encontramos distintos subtipos como son el adenocarcinoma de tipo gástrico: son tumores de mal pronóstico, que no se asocian al VPH y están compuestos por glándulas con un fenotipo pilórico. Un tipo de tumor poco común dentro del adenocarcinoma de tipo

gástrico es el adenoma maligno, que es un adenocarcinoma muy bien diferenciado con ausencia de atipia citológica, lo que dificulta el diagnóstico en estadios precoces.

El adenocarcinoma de tipo intestinal: formado por epitelio mucinoso de características digestivas. El adenocarcinoma de células en anillo de sello y formas mixtas.

- El adenocarcinoma villoglandular se caracteriza por presentar un patrón villoglandular similar al adenoma de colon. Afecta a mujeres jóvenes, se asocia al uso de anticonceptivos orales y parece ser de mejor pronóstico (12).

- El adenocarcinoma endometriode representa el 5-7% de los adenocarcinomas, su imagen morfológica es similar a la de los tumores originados en el endometrio.

- El adenocarcinoma de células claras es poco frecuente. Constituye el 2-4 % de este tipo de neoplasias, y junto con los serosos y mesonéfricos son las variedades no asociadas a la infección por VPH.

#### **4.3 Otros tipos histológicos:**

Se han descrito otros tipos histológicos menos frecuentes, entre los que destacan:

- El carcinoma adenoescamoso, cuya morfología comparte rasgos con el adenocarcinoma y con el carcinoma escamoso. Es un tumor relativamente raro, representando menos del 5% de los cánceres de cérvix. Puede estar asociado con un peor pronóstico que los carcinomas escamosos y adenocarcinomas (13).

- El carcinoma de células vidriosas es un tumor muy indiferenciado, con crecimiento agresivo y pronóstico desfavorable. Representa menos del 1% de los carcinomas de cérvix.

- El carcinoma mucoepidermoide es un carcinoma escamoso capaz de producir mucina. Afecta a mujeres más jóvenes, con un curso más acelerado y frecuentes metástasis ganglionares regionales (14).

-El carcinoma adenoide quístico y el carcinoma adenoide basal tienen una apariencia histológica similar, siendo el último más agresivo por lo que conviene diferenciarlos.

-El carcinoma tipo linfoepitelioma es un tumor raro que afecta sobre todo a mujeres de raza asiática. Son carcinomas indiferenciados con una marcada respuesta inflamatoria, simulando un proceso linfoproliferativo.

-Los tumores neuroendocrinos de cérvix siguen la misma clasificación que los pulmonares. La mayor parte son carcinomas de células pequeñas o grandes con morfología y marcadores inmunohistoquímicos (sinaptofisina, cromogranina) de tipo neuroendocrino, aunque también se han descrito casos de carcinoide. Se suelen asociar a adenocarcinomas o carcinomas escamosos. Contienen secuencias de VPH y tienen un comportamiento muy agresivo.

-También se han descrito casos de melanomas, sarcomas, linfomas y tumores metastáticos (endometrio, ovario y vejiga).

## 5. DIAGNÓSTICO

### **5.1 Manifestaciones clínicas**

Las lesiones preinvasoras o los estadios precoces del cáncer de cérvix son frecuentemente asintomáticos por lo que el diagnóstico se basa en la citología, la colposcopia y la biopsia. La enfermedad puede incluso progresar a estadios avanzados sin ocasionar síntomas.

El síntoma más frecuente es la hemorragia genital, que suele ser de escasa intensidad. Se puede presentar como un sangrado postcoital, como un sangrado entre ciclos normales o bien como metrorragia postmenopáusica.

En estadios avanzados puede aparecer una secreción sanguinolenta y maloliente. De forma menos frecuente estas pacientes presentan: dolor pélvico o sacro irradiado a flancos y extremidades inferiores, generalmente secundario a la afectación ureteral, de la pared pélvica o bien de los nervios pélvicos, disuria, hematuria o rectorragia por invasión vesical o rectal. La presencia de fístulas y el tenesmo rectal también nos sugieren enfermedad avanzada.

Alguna vez también puede debutar como linfedema, frecuentemente unilateral, de EEII o adenopatía inguinal o en fosa supraclavicular. Hoy día, aunque también de forma muy ocasional, el uso más frecuente de estudios de imagen (TAC, RM y PET) puede detectar situaciones de enfermedad en ese momento asintomáticas.

### **5.2 Exploración física**

La presencia de estos síntomas, sugestivos de cáncer cervical, nos tiene que llevar a la inspección simple con espéculo o bien ayudada con la colposcopia del cuello uterino.

Con frecuencia el cáncer cervical se manifiesta como una lesión, ulcerada o no, exofítica (65%), endofítica (30%) o bien exo-endofítica (5%). Se localiza en la zona de transformación (unión entre el epitelio escamoso del ectocérvix y el epitelio glandular del canal endocervical). Una variante es el “barrel shaped cervix” o tumor en tonel, el cual es un tumor endofítico que crece en el canal endocervical, sin afectar el ectocérvix, dando lugar a un cérvix indurado y aumentado de tamaño.

También es posible la presencia de un cérvix normal sobre todo en los casos del denominado “carcinoma oculto subclínico” diagnosticado tras biopsia de lesiones colposcópicas o tras conización cervical.

**El diagnóstico definitivo requiere un estudio histológico de la lesión.**

En lesiones visibles se puede realizar una biopsia con sacabocados (Fig. 9). En lesiones no visibles macroscópicamente se realizará una biopsia guiada por colposcopia, un legrado endocervical, un asa de diatermia de la zona de transformación o bien una conización (Fig. 10).

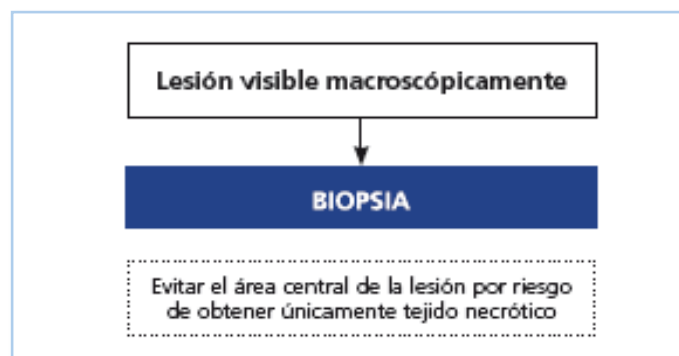


Figura 9. Algoritmo diagnóstico de lesión visible macroscópicamente (3).



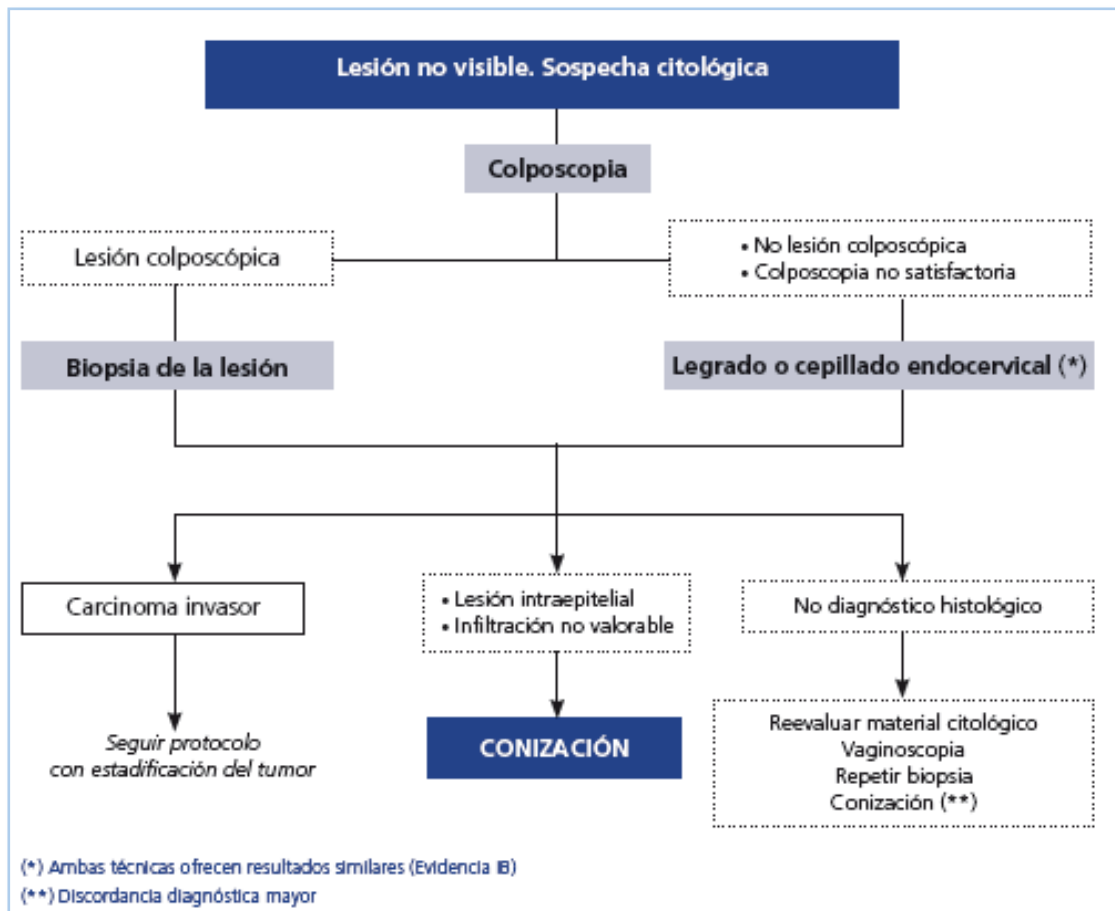


Figura 10. Algoritmo diagnóstico de la lesión no visible macroscópicamente (3).

### 5.3 Exploraciones complementarias

Entre las distintas pruebas complementarias que se pueden realizar en caso de sospecha clínica de afectación de estructuras vecinas u órganos a distancia, estarían:

- Radiografía de tórax
- Cistoscopia
- Rectoscopia
- Urografía

Entre las pruebas complementarias no contempladas por la FIGO como método estándar, pero que pueden ayudar en el estudio de extensión y tratamiento de estas pacientes, se encuentran:

- Ecografía
- Linfangiografía
- Tomografía computerizada (TC)
- Resonancia magnética (RM)
- Tomografía por emisión de positrones junto con el TC (PET/TC)
- Laparoscopia.

## 6. ESTADIFICACIÓN Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Existen dos sistemas de clasificación diferentes para realizar la estadificación del cáncer de cérvix:

**-La estadificación del cáncer de cérvix según la FIGO** (International Federation of Gynecology and Obstetrics) se ha basado en criterios exclusivamente clínicos hasta la fecha (Tabla 1).

Es preciso realizarla antes del tratamiento, ya que su papel es fundamental en el plan inicial de tratamiento de acuerdo con el estadio de la enfermedad.

Esto nos permite seleccionar al grupo de pacientes que van a ser sometidas a tratamiento quirúrgico inicial o bien a tratamiento radio-quimioterápico u otras opciones como la quimioterapia neo-adyuvante.

ESTADIO FIGO	DESCRIPCION DE LOS HALLAZGOS	CORRELACION FIGO-TNM		
		T	N	M
	El tumor primario no puede ser determinado	Tx		
	No se evidencia tumor primario	T0	N0	M0
FIGO 0	Carcinoma in situ (preinvasivo o CIN3)			
FIGO I	Carcinoma de cérvix confinado a útero (la extensión a cuerpo no cambia estadio)			
IA	Carcinoma invasivo diagnosticado sólo con microscopio	T1a	N0	M0
IA1	Invasión estromal $\leq 3\text{mm}$ en profundidad y $\leq 7\text{mm}$ en extensión horizontal	T1a1	N0	M0
IA2	Invasión estromal $\geq 3\text{mm}$ y $\leq 5\text{mm}$ en profundidad y $\leq 7\text{mm}$ en extensión horizontal. El compromiso del espacio vascular, venoso o linfático no altera estadio	T1a2	N0	M0
IB	Lesión clínicamente visible confinada a cérvix o lesión microscópica $>$ que IA2. La invasión de los espacios preformados no debe alterar el estadio pero debe anotarse para determinar si afectará a las decisiones terapéuticas	T1b	N0	M0
IB1	Lesión clínicamente $\leq 4\text{cm}$ en su mayor dimensión	T1b1	N0	M0
IB2	Lesión clínicamente $> 4\text{cm}$ en su mayor dimensión	T1b2	N0	M0
FIGO II	El tumor invade más allá del útero pero no invade pared pélvica ni tercio inferior de vagina			
IIA	Invade vagina superior. No parametrios.	T2a	N0	M0
IIA1	Lesión clínicamente $< 4\text{cm}$ en su mayor dimensión	T2a1	N0	M0
IIA2	Lesión clínicamente $> 4\text{cm}$ en su mayor dimensión	T2a2	N0	M0
IIB	Con invasión de parametrios	T2b	N0	M0
FIGO III	El tumor se extiende a pared pélvica y/o invade tercio inferior de vagina y/o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes			
IIIA	El tumor invade tercio inferior de vagina pero no pared pélvica	T3a	N0	M0
IIIB	El tumor se extiende a pared pélvica y/o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes	T1 T2 T3a T3b	N1 N1 N1 Cualquier N	M0
FIGO IVA	El tumor invade mucosa de vejiga o recto y/o se extiende más allá de pelvis verdadera	T4	Cualquier N	M0
FIGO IVB	Metástasis a distancia	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 1. Estadificación FIGO y TNM (3).

En función de esta valoración inicial los tumores de cérvix uterino se clasifican en tres grandes grupos desde el punto de vista del plan de tratamiento

-Tumores en estadio precoz, que corresponden a estadios FIGO IA1, IA2, IB1 y IIA1, en principio subsidiarios de tratamiento quirúrgico.

-Tumores en estadio localmente avanzado, que corresponden a estadios FIGO IB2 y IIA2 hasta IVA, subsidiarios de tratamiento radio-quimioterápico.

-Tumores en estadio metastásico o IVB, cuyo tratamiento estándar es la quimioterapia pero donde caben otras recomendaciones de tratamiento multimodal basadas esencialmente en la ubicación o situación de “oligometástasis” de la enfermedad.

**-La clasificación TNM**, recomendada por la American Joint Committee on Cancer (AJCC), valora la T como extensión del tumor primario, la N como el estado de los ganglios linfáticos locorregionales y la M como la existencia de metástasis a distancia (Tabla 1). Es poco empleada para los tumores del tracto genital femenino, pero tiene una serie de ventajas respecto a la estadificación clínica, ya que permite una planificación terapéutica más acorde con la situación pronóstica de la enfermedad así como mejorar los resultados de supervivencia en función de un tratamiento teóricamente más individualizado.

La herramienta diagnóstica que permitiría un acercamiento más preciso a la extensión real de la enfermedad, peritoneal y sobre todo ganglionar, y que en el momento actual parece más eficaz es la estadificación quirúrgica .

### **Estadificación y estudio de extensión:**

Es necesaria una exploración física exhaustiva que debe incluir la exploración de las áreas ganglionares inguinales y supraclaviculares, el abdomen, la inspección del tracto genital inferior, la realización de tacto vaginal bimanual y el tacto rectal.

Ante la sospecha clínica de afectación de estructuras vecinas o afectación a distancia puede ser necesaria la realización de determinadas pruebas complementarias, como la radiografía de tórax, la cistoscopia, la rectoscopia o la urografía endovenosa.

Aunque la estadificación del cáncer de cérvix continúa siendo clínica, la realización de determinadas pruebas de imagen, no contempladas por la FIGO, puede ayudar en el estudio de extensión y posterior manejo de estas pacientes (15). Entre estos estudios se encuentran la tomografía computerizada (TC), la resonancia magnética (RM), la tomografía por emisión de positrones junto con el TC (PET/TC), la ecografía o la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de adenopatías, los marcadores tumorales, la linfangiografía y la linfadenectomía laparoscópica.

Además, el uso de éstas pruebas de imagen ha disminuido sustancialmente la necesidad de la valoración de la vía urinaria y digestiva mediante cistoscopia o rectoscopia. La eco-endoscopia transrectal permite un mejor estudio de la posible afectación de éste órgano.

- La TC permite el estudio de las vías urinarias, la valoración del tamaño de los ganglios retroperitoneales pélvicos y aórticos así como el diagnóstico de la presencia de enfermedad peritoneal o visceral. Sin embargo no parece útil para la evaluación de la afectación parametrial, ni del propio cérvix o cuerpo uterino (16,17).

La punción y aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por TAC puede ser de utilidad para valorar adenopatías sospechosas o metástasis a distancia.

- La RM es útil para la valoración del volumen tumoral, la invasión parametrial, el grado de infiltración del estroma cervical así como la extensión uterina, hoy día de un gran valor en la valoración de las pacientes posibles candidatas a preservación de fertilidad. Tiene mayor sensibilidad que la TC para detectar enfermedad ganglionar aunque con igual especificidad. Proporciona información más precisa sobre la afectación vesical y rectal (16, 17).

- El PET/TC o tomografía por emisión de positrones utiliza como radiotrazador un análogo de la glucosa (18-F-FDG), de manera que penetra en el interior de las células a través de distintos receptores de membrana. Sigue la misma vía metabólica que la glucosa y es fosforilada; a partir de este punto no continúa esta vía y es acumulada intracelularmente con mayor concentración en las células tumorales. La acumulación intracelular es proporcional al ratio de metabolismo celular y por lo tanto a su potencial de malignidad.

El PET es la prueba de imagen más eficaz para la localización de enfermedad retroperitoneal y extrapélvica, y la más sensible para la detección de adenopatías metastásicas con una sensibilidad del 84% para detectar ganglios para-aórticos positivos. Aunque presenta una mayor sensibilidad que el TC y la RM, todavía hay un 16 % de pacientes con metástasis paraaórticas que serían clasificadas de forma incorrecta como negativas y por lo tanto infratratadas (18).

- Marcadores tumorales: Los marcadores tumorales se utilizan para monitorizar la respuesta al tratamiento o bien detectar recurrencias.

Los marcadores más utilizados son el antígeno asociado a células escamosas (SCC), el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el antígeno carbohidratado (CA-125).

El SCC es un marcador que permite el estudio y seguimiento del cáncer cervical de tipo escamoso. Se correlaciona con el volumen tumoral, la profundidad de invasión del estroma y las metástasis ganglionares. La presencia de niveles elevados de SCC en el estudio preoperatorio parece ser un predictor útil de la necesidad de tratamiento con radioterapia tras la cirugía (19).

El CEA y el CA 125 tiene menor utilidad que el SCC en los tumores escamosos, pero su aplicabilidad es mayor en los adenocarcinomas.

## 7. VÍAS DE DISEMINACIÓN

*-Extensión local:* La afectación de la parte proximal o superior de la vagina suele producirse en etapas precoces de la enfermedad. Se inicia por los fondos de sacos vaginales, pudiendo llegar hasta el tercio inferior de la misma. Los parametrios se pueden afectar por contigüidad o por extensión linfática directa. Clínicamente se traduce por un incremento de la consistencia tisular que puede alcanzar incluso la pared pélvica, dando lugar a lo que se conoce como “pelvis congelada” (frozen pelvis) o “tumor de lado a lado” (side to side tumor). También es posible, en función de la localización de la tumor, la afectación directa por contigüidad o a través de los ligamentos vesicovaginales o uterosacros de la vejiga o el recto.

*-Extensión linfática:* la diseminación linfática comienza a través de los plexos cervicales y parametriales, y desde allí se extiende a los grupos ganglionares obturadores, hipogástricos e iliacos externos (Fig.11). En casos avanzados alcanza ganglios de la arteria iliaca común y para-aórticos. Más adelante se describe con detalle la frecuencia de afectación ganglionar y su influencia en la supervivencia.

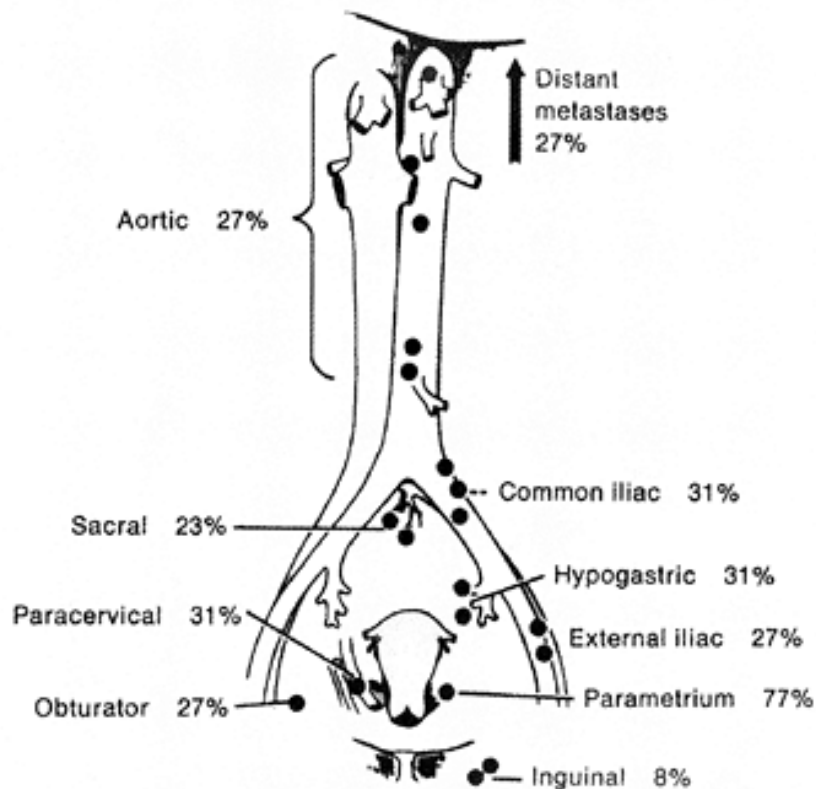


Figura 11. Ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos (20).



*-Diseminación vascular:* las metástasis a distancia son infrecuentes. Pueden encontrarse, en estadios avanzados de enfermedad en forma de metástasis pulmonares, hepáticas, óseas y raramente cerebrales.

## 8. VALORACIÓN DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS

Dentro de los principales factores que influyen en el pronóstico de las pacientes con cáncer de cérvix se encuentran:

**-Estado ganglionar:** Es el factor pronóstico más importante en pacientes con cáncer de cérvix, sin embargo no está incluido en la clasificación de la FIGO que continua siendo clínica.

La supervivencia global a los 5 años en pacientes con adenopatías positivas es un 25-30% menor a la esperada, si lo comparamos con pacientes sin afectación ganglionar para cada estadio de la FIGO (Tabla 2).

Ganglios linfáticos	N	Edad media	Supervivencia global (%)					HR (95% IC)
			1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	
Negativos	3364	46.9	98.8	96.7	94.7	93.2	92.1	Referencia
Positivos	953	46.1	94.3	82.4	73.0	69.1	64.1	3.3 (2.8-4.0)
Desconocido	7458	54.6	85.0	73.0	66.8	62.9	59.8	3.0 (2.6-3.5)

Tabla 2. Supervivencia según estado ganglionar (21).

El número de ganglios afectados (Tabla 3), el número de grupos ganglionares afectados, el tamaño (Tabla 4) y la localización de las adenopatías también influyen en el pronóstico (22).

Nº de ganglios positivos	N	Supervivencia a 5 años
0	129	90%
1	22	75.3%
>1	42	54.8%

Tabla 3. Supervivencia según número de ganglios afectados en pacientes estadio IB2 (21).

Tamaño de las metastasis ganglionares	Supervivencia a 5 años
<b>0 (Ganglios negativos)</b>	90%
< 15 mm	82%
> 15 mm	58%

Tabla 4. Supervivencia según tamaño ganglionar (23).

A su vez la probabilidad de afectación ganglionar aumenta al aumentar el estadio tumoral (Tabla 5).

ESTADIO	% ganglios positivos
<b>IA1</b>	3.9
<b>IA2</b>	9.7
<b>IB1</b>	17.1
<b>IB2</b>	30.5
<b>IIA</b>	28.8
<b>IIB</b>	37.7
<b>IIIA</b>	48.3
<b>IIIB</b>	60.7
<b>IVA</b>	57.1
<b>IVB</b>	91.7

Tabla 5. Afectación ganglionar en función del estadio (21).

**-Tamaño y volumen tumoral:** Es junto con el estado de los ganglios linfáticos uno de los factores pronósticos más importantes.

El riesgo de recidiva y de metástasis en ganglios regionales es mayor en tumores que tienen un diámetro superior a 4 cm. Por lo que se diferencia al realizar el estadio en tumores Ib1 (< 4 cm) y tumores Ib2 (> 4 cm), ya que su pronóstico es distinto.

A medida que el tamaño tumoral aumenta, las tasas de supervivencia son menores (Tabla 6).

Volumen tumoral	N	Supervivencia a 5 años
<2,5 cm	329	91%
2,5-10 cm	345	79%
11-50 cm	330	70%

Tabla 6. Supervivencia según volumen tumoral (24).

**-Estadio clínico FIGO:** La estadificación del cáncer de cérvix según la FIGO continúa siendo clínica, es muy importante realizar una adecuada estadificación ya que el tratamiento y el pronóstico varía en función del estadio.

A medida que aumenta el estadio clínico, aumenta la probabilidad de afectación ganglionar y disminuye la supervivencia (Tabla 7).

ESTADIO FIGO	N	SUPERVIVENCIA GLOBAL (%)		
		1 año	2 años	5 años
IA1	829	99.8	99.5	97.5
IA2	275	98.5	96.9	94.8
IB1	3020	98.2	95.0	89.1
IB2	1090	95.8	88.3	75.7
IIA	1007	96.1	88.3	73.4
IIB	2510	91.7	79.8	65.8
IIIA	211	76.7	59.8	39.7
IIIB	2028	77.9	59.5	41.5
IVA	326	51.9	35.1	22.0
IVB	343	42.2	22.7	9.3

Tabla 7. Supervivencia según estadio FIGO (21).

**-Subtipo histológico y grado:** El adenocarcinoma cervical tiene peor pronóstico que el carcinoma escamoso, con una supervivencia a 5 años menor (14,25). Sin embargo, estudios recientes no encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia y tiempo libre de enfermedad (26).

Los tumores de mayor grado y por lo tanto menos diferenciados, tienen peor pronóstico y una mayor incidencia de metástasis (27).

**-Afectación parametrial:** La afectación parametrial confirmada histológicamente se asocia con un aumento de la tasa de afectación de los ganglios pélvicos y permite una rápida extensión neoplásica.

**-Afectación del espacio linfovascular:** El valor pronóstico de la invasión del espacio linfovascular es controvertido. Mientras algunos autores han publicado tasas de supervivencia a 5 años en torno al 50-70% en pacientes con afectación del espacio linfovascular en comparación con el 90% en pacientes sin invasión (28), otros autores no han encontrado diferencias al realizar un análisis multivariante ajustado por otros factores de riesgo (29).

La invasión de los espacios vasculares parece asociarse a un significativo peor pronóstico que la invasión de los vasos linfáticos.

**-Profundidad de invasión del estroma cervical:** La profundidad de invasión tumoral también parece influir en el pronóstico, de manera que al aumentar la profundidad de invasión, disminuye la supervivencia global y el tiempo libre de enfermedad.

En un estudio realizado por la GOG, el tiempo libre de enfermedad a tres años para pacientes con carcinoma cervical estadio IB, fue del 94.1% en caso de afectación del tercio superficial, y del 73.1% si la afectación llegaba al tercio profundo del estroma (30).

Al aumentar la profundidad de la invasión en el estroma, aumenta también la tasa de afectación de los ganglios linfáticos regionales y la tasa de invasión del espacio linfovascular.

## 9. TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer de cérvix varía en función del estadio clínico y los factores pronósticos asociados, de manera que podemos hablar de distintos tipos de tratamiento:

### 9.1 ESTADIOS PRECOCES

Corresponde al cáncer invasor que está localizado en el cérvix o bien se extiende al tercio superior de la vagina, con un tamaño inferior a 4 cm y sin afectación de parametrios ni órganos vecinos. Incluye los estadios IA1, IA2, IB1, IIA1.

En los estadios precoces la cirugía y la radioterapia ofrecen resultados similares (31). Sin embargo, el tratamiento quirúrgico presenta una serie de ventajas, como son el conocimiento preciso de la extensión de la enfermedad, la preservación de la función ovárica y una menor afectación de la función sexual, sobre todo en paciente jóvenes (32).

Estos tumores son por tanto subsidiarios de tratamiento quirúrgico primario, que tiene a su vez una doble finalidad: la exéresis del tumor y la de las áreas ganglionares susceptibles de invasión. Las tasas de curación son altas cuando se realiza una correcta estadificación y se planifica un tratamiento adecuado.

-IA1: El tratamiento de elección sería quirúrgico: histerectomía simple vs conización. En los casos en los que no se observe afectación del espacio linfovascular y se desee preservar la fertilidad, la conización es una opción válida ya que permite estudiar los márgenes quirúrgicos (31).

-IA1 (AELV), IA2, IB1, IIA1: El tratamiento de elección consiste en la realización de una histerectomía radical tipo B o C de la nueva clasificación de Querleu y Morrow (tipo II o III de Piver) con linfadenectomía pélvica o pélvica-para-aórtica (sólo en caso de afectación de los ganglios pélvicos). En función de los factores pronósticos post quirúrgicos se valorará la necesidad de tratamiento adyuvante con radioterapia +/- quimioterapia (31).

En mujeres premenopáusicas, menores de 45 años y con carcinoma escamoso en estadios precoces que deseen preservar la función ovárica, se puede evitar la ooforectomía, ya que la tasa de metástasis es baja (33). Si estas pacientes son candidatas a radioterapia adyuvante se puede realizar transposición ovárica a los espacios parietocólicos para evitar la irradiación.

La traquelectomía radical es una opción en pacientes menores de 40 años que deseen preservar la fertilidad (31).

Criterios de mal pronóstico (3):

1. Afectación ganglionar: factor pronóstico más significativo.
2. Tamaño tumoral > 4 cm.
3. Invasión del espacio linfovascular (ILV).
4. Profundidad de invasión del estroma cervical.
5. Afectación de márgenes de resección: vagina y/o parametrios

Grupos de riesgo de recidiva en función de criterios anatomopatológicos tras la cirugía (3):

1. Alto riesgo de recidiva local y a distancia (vinculado a la presencia de uno solo de ellos):
  - a. Márgenes quirúrgicos positivos
  - b. Afectación ganglionar
  - c. Afectación parametrial microscópica
2. Riesgo medio de recidiva, esencialmente local (requiere la presencia de al menos dos de los siguientes factores):
  - a. Tumores de tamaño superior a 4 cm
  - b. Infiltración profunda del estroma (> 1/3 del estroma)
  - c. Invasión del espacio linfovascular
3. Bajo riesgo de recidiva: en ausencia de criterios para medio o alto riesgo

### **Histerectomía radical:**

La histerectomía radical hace referencia a la extirpación del útero con un manguito vaginal y con los tejidos del paracérvix y paracolpos, asociado a la realización de una linfadenectomía pélvica.

Wertheim realizó por primera vez esta intervención en 1898, como tratamiento de elección del carcinoma de cérvix. Posteriormente esta cirugía ha sufrido múltiples modificaciones, entre las que destacan la aportada por Meigs, que asoció al procedimiento primario la exéresis de los ganglios linfáticos pélvicos. En 1974, Piver et al (34), publicaron una clasificación donde se describen cinco clases de histerectomía radical, esta clasificación no

incluía conceptos más novedosos como la preservación nerviosa, la preservación de la fertilidad o el uso de nuevas vías de abordaje como son la laparoscopia o la robótica.

Más recientemente, Querleu y Morrow (35), en el 2008 publicaron una nueva clasificación con el fin de estandarizar la histerectomía radical. Esta clasificación se basa en la extensión lateral de la resección, describiendo cuatro subtipos. A diferencia de la anterior sí tiene en cuenta la preservación nerviosa y la linfadenectomía paracervical. Se puede adaptar para las diferentes vías de abordaje: vaginal, laparoscópica o robótica; y permite su aplicación a la cirugía para la preservación de la fertilidad.

Los cuatro tipos de histerectomía radical son los siguientes:

- Histerectomía radical tipo A: consiste en la realización de una histerectomía extrafascial en la cual la localización de los uréteres se realiza por palpación o visión directa de los mismos, sin necesidad de liberarlos. El objetivo de esta cirugía es la extirpación completa del cérvix con la mínima resección del paracérvix. El paracérvix se secciona medial al uréter pero lateral al cérvix, los ligamentos uterosacros y vesicovaginales se seccionan a nivel del útero, y la resección de la vaginal es menor de 10mm.
- Histerectomía radical tipo B: se corresponde con la tipo II de Piver (modificada o proximal) y se divide en dos subtipos:
  - Subtipo B1: los ligamentos uterosacros y vesicouterinos se resecan parcialmente. La resección del paracérvix se realiza a nivel del túnel ureteral, tras la movilización lateral del uréter, sin resecar la porción neural caudal (posterior, profunda) del paracérvix, por debajo de la vena uterina profunda. La resección de la vagina es de al menos 10 mm desde el cérvix o el tumor resecado.
  - Subtipo B2: incluye la extirpación de los ganglios paracervicales laterales.
- Histerectomía radical tipo C: se corresponde con la tipo III de Piver (distal). La exéresis del paracérvix se realiza a nivel del origen de la arteria uterina. La resección de los ligamentos uterosacros y vesicouterinos se realiza a nivel del recto y vejiga respectivamente. El uréter se moviliza completamente. La vagina se reseca de 15 a 20 mm con el tejido paracólpico correspondiente.

Se dividen dos subtipos en función de la preservación nerviosa:



- Subtipo C1: con preservación nerviosa.
- Subtipo C2: sin preservación nerviosa.
- Histerectomía radical tipo D: se corresponde con la resección lateral extendida, en este grupo se incluyen las cirugías ultraradicales de exenteración pélvica.

### **Traquelectomía radical:**

El 46% de los casos de cáncer de cérvix se dan en pacientes menores de 45 años, por lo que un elevado número de ellas se podrían beneficiar de tratamientos quirúrgicos que preserven la fertilidad.

La traquelectomía radical consiste en la exéresis del cérvix y el tejido paracervical conservando el útero, junto con la realización de una linfadenectomía pélvica bilateral. La vía de abordaje inicialmente ha sido la vía vaginal, sin embargo también se puede realizar por vía abdominal, laparoscópica o robótica.

Los criterios de selección para la realización de una traquelectomía radical son los siguientes (36):

- Pacientes menores de 40 años que deseen preservar la fertilidad.
- Estadios IA1 con invasión del espacio linfovascular, IA2 o IB1.
- Lesión predominantemente exocervical menor de 2 cm.
- No evidencia de metástasis ganglionares.

En pacientes con tumores mayores de 2 cm, una opción de tratamiento es la traquelectomía vía abdominal o bien la aplicación de QT neoadyuvante seguido de una traquelectomía radical (37).

### **Papel del ganglio centinela en el cáncer de cérvix inicial:**

La aplicación de la técnica del ganglio centinela no es nueva para el ginecólogo, ya que se utiliza de forma rutinaria en el cáncer de mama y vulva. Consiste en realizar una biopsia del primer ganglio linfático (ganglio centinela), donde va a drenar el tumor primario y refleja la presencia o ausencia de metástasis en la zona ganglionar.

La técnica consiste en la inyección de un radiotrazador marcado con tecnecio99 en el tumor cervical previo a la cirugía. La realización de una linfogammagrafía prequirúrgica va a ayudar al cirujano a la localización del ganglio centinela durante la cirugía.

En el acto quirúrgico se utiliza una sonda polar para localizar el ganglio centinela mediante señales acústicas emitidas en función de la radiación. La inyección de un colorante vital previo a la intervención (azul de isosulfan o azul de metileno), ayuda a la detección del ganglio centinela, ya que adquiere una tinción azulada.

Una alternativa a la utilización de los colorantes azules y los radiocoloides, es la utilización del verde de indocianina, el cual se inyecta en el cérvix en el momento de la cirugía y permite visualizar el ganglio centinela con la utilización de una cámara con luz infrarroja. El verde de indocianina tiene una alta penetración en los tejidos con baja autofluorescencia y evita la exposición a radiación. Imboden et al comparan en su estudio ambas técnicas en el tratamiento laparoscópico del cáncer de cérvix. Concluyen que el mapeo del ganglio centinela con verde de indocianina obtiene altas tasas de detección tanto bilateral como general, luego podría ser una alternativa a los colorantes azules (38).

Entre las ventajas de la utilización del ganglio centinela en el cáncer de cérvix se encuentran el evitar el uso de la linfadenectomía pélvica de forma rutinaria, la localización de ganglios afectados en zonas no habituales y la ultraestadificación por el análisis exhaustivo de un único ganglio con técnicas convencionales y moleculares (39).

El estudio SENTICOL que es uno de los mayores estudios publicados sobre el ganglio centinela en el cáncer de cérvix inicial, y en el que participaron 139 pacientes con estadios IA1 con IELV o IB1, se utilizó radiocoloide y colorante azul intracervical y se localizó el ganglio centinela seguido de una linfadenectomía pélvica. Los autores reportaron una tasa de detección del 97.8% y una sensibilidad del 92% (40)

Los datos publicados en una revisión del 2015, muestran una tasa de detección del 89.2%, con una sensibilidad del 90%. Los tumores menores de dos centímetros y los de menor estadio son los que presentan menor tasa de falsos negativos y mayor sensibilidad (41).

La localización más frecuente del ganglio centinela es la bifurcación de la arteria ilíaca común y a lo largo de la cadena ilíaca interna y externa (16).

## 9.2 ESTADIOS LOCALMENTE AVANZADOS

Dentro de este grupo se incluyen los estadios de la FIGO: IB2, IIA2, IIB, IIIA, IIIB y IVA. El tratamiento primario de elección consiste en la asociación de radioterapia y quimioterapia concomitante, con esquemas basados en cisplatino (31).

El conocimiento previo del estado ganglionar, pélvico y para-aórtico, nos va a permitir adecuar de forma precisa los campos de irradiación. La linfadenectomía laparoscópica nos proporciona esta información con escasa morbilidad (42).

### 9.2.1 ESTUDIO GANGLIONAR PRETRATAMIENTO

De acuerdo con la FIGO y como se ha comentado anteriormente, la estadificación del cáncer de cérvix es clínica y por lo tanto no tiene en cuenta el estado de los ganglios regionales. Sin embargo, la afectación ganglionar es uno de los factores pronósticos más importantes del cáncer de cérvix, junto con el estadio y el volumen tumoral, de ahí que su conocimiento sea crucial para el manejo de estas pacientes. La valoración ganglionar se puede realizar mediante dos formas distintas:

#### **- Pruebas de imagen:**

Existen distintas técnicas de imagen utilizadas para la valoración del estado ganglionar, aunque todas ellas tienen limitaciones.

La RMN y la TC tienen una sensibilidad del 60% y del 43% respectivamente para la detección de adenopatías positivas, siendo el tamaño ganglionar el único criterio para el diagnóstico de sospecha de las mismas (Tabla 8).

De manera que las adenopatías mayores de 1 cm se consideran patológicas y las que se encuentran por debajo de este tamaño entran dentro de la normalidad, lo que supone que adenopatías inflamatorias mayores de 1 cm serán consideradas de forma incorrecta como positivas y se infradiagnosticarán los ganglios menores de 1 cm y las micrometástasis.

	RM		TC	
	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Invasión parametrial	74	82	55	78
Adenopatías	60	89	43	90
Invasión de recto y/o vejiga	75/71	80/91	64/45	90/73

Tabla 8. TC vs RM: parametrios, adenopatías y afectación órganos adyacentes (43).

El PET tiene una mayor sensibilidad (44), aunque ésta varía del 38 al 86% en función de las distintas series publicadas, por lo que la tasa de pacientes con ganglios positivos no diagnosticadas sigue siendo alta (45). Choi et al, publicaron un metanálisis en 2010 en el que comparaban la TC, la RMN y el PET o PET/TC para la detección de ganglios linfáticos en pacientes con cáncer de cérvix, observaron que el PET o PET/TC mostraba la mayor sensibilidad (82%) y especificidad (95%), mientras que la TC mostraba un 50% y un 92% y la RMN un 56% y un 91% respectivamente (46).

La falta de definición anatómica del PET conlleva a la introducción de nuevos equipos híbridos como el PET/TC, que proporciona una visión completa de la enfermedad y aumenta la sensibilidad para la detección de ganglios positivos, sobre todo a nivel pélvico.

La precisión para detectar adenopatías varía en función de la localización de las mismas, de manera que el PET presenta mayor sensibilidad para la detección de adenopatías a nivel para-aórtico que a nivel pélvico (47).

A pesar de los buenos resultados obtenidos con el PET y el PET/TC para la detección de adenopatías metastásicas, en los casos de cáncer de cérvix localmente avanzado la tasa de falsos negativos está en torno al 12% para la detección de ganglios para-aórticos positivos. Esta tasa aumenta a un 22% en pacientes con ganglios pélvicos positivos y para-aórticos negativos (48, 49).

### - Linfadenectomía

La linfadenectomía es un procedimiento quirúrgico que permite conocer de forma segura y precisa el estado de los ganglios linfáticos. Nos da información acerca del pronóstico de estas pacientes y nos ayuda a individualizar el tratamiento, adecuando de forma correcta los campos de irradiación (50, 51).

La resección de adenopatías metastásicas seguida del tratamiento primario con QT-RT podría mejorar el control local de la enfermedad y tener efecto terapéutico, aumentando la supervivencia global de estas pacientes (42, 52), aunque éste es un asunto aún controvertido.

Esta técnica nos da información precisa del estado ganglionar de forma segura y con mínima morbilidad en las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado, que son las de mayor frecuencia de metástasis ganglionar.

La vía de abordaje quirúrgico puede ser por laparotomía o bien por laparoscopia. En ambos casos la técnica se puede realizar trans o extraperitoneal. La laparoscopia presenta ventajas claras con respecto a la vía abierta, como son la reducción de la pérdida sanguínea, la menor formación de adherencias que disminuye la toxicidad de irradiación así como una más rápida recuperación, que favorece el inicio casi inmediato de la radio-quimioterapia (50).

La técnica de la linfadenectomía pélvica laparoscópica es similar a la realizada por vía laparotómica. La movilización lateral del útero hacia el lado opuesto permite la visualización de un espacio triangular limitado por el ligamento redondo, los vasos ilíacos externos y el ligamento infundibulopélvico. Mediante una incisión en la zona central de ese triángulo con una tijera endoscópica se accede al espacio retroperitoneal. Dicha incisión se amplía hasta el ligamento redondo en sentido caudal y hasta la bifurcación de los vasos ilíacos en sentido craneal. La localización de los espacios avasculares paravesical y pararrectal permiten identificar y disecar fácilmente el tejido ganglionar. Los límites de la linfadenectomía pélvica vienen determinados caudalmente por la vena ilíaca circunfleja, en sentido craneal por la bifurcación de los vasos ilíacos comunes, lateralmente por los vasos ilíacos externos y profundamente por el nervio obturador. La disección debe comprender la exéresis bilateral de tejido ganglionar desde la bifurcación de la arteria ilíaca común hasta la vena circunfleja, incluyendo la fosa obturatriz y lateralmente desde la porción media del músculo psoas hasta el uréter.

La linfadenectomía para-aórtica puede ser alta o baja. La baja consiste en la resección de tejido linfático desde la arteria iliaca común hasta arteria la mesentérica inferior, incluyendo el tejido ganglionar situado sobre la vena cava inferior, interaorto-cava, preaórtico y para-aórtico izquierdo hasta el uréter izquierdo. La linfadenectomía aórtica alta se extiende hasta los vasos renales del lado izquierdo.

La linfadenectomía para-aórtica por laparoscopia se puede realizar por vía transperitoneal o bien por vía extraperitoneal. La vía transperitoneal, aunque teóricamente ofrecería la posibilidad de exploración de la cavidad abdominal, lo que permitiría la toma de biopsias y realizar citología del lavado peritoneal, también es posible esta exploración en la primera fase del procedimiento de la vía extraperitoneal. Sin embargo la movilización del intestino delgado y del sigma puede resultar dificultosa, sobre todo en pacientes obesas. La vía extraperitoneal presenta menos riesgo de lesión intestinal y de formación de adherencias. Aunque esta vía puede cursar con mayor incidencia de linfocelos, esta complicación se puede prevenir con la realización de un orificio o ventana en el peritoneo de la gotiera paracólica lo que facilita el drenaje de la linfa a la cavidad abdominal.

Entre las complicaciones asociadas a la linfadenectomía podemos destacar (53):

- Complicaciones vasculares: representan el 1-10% y en dos tercios de los casos se producen en el momento de la entrada abdominal con la aguja de Veress o el trocar principal de la óptica. Este último caso mucho menor frecuente. Los vasos que con más frecuencia pueden ser lesionados son los epigástricos, seguidos de los del epiplon mayor. Sin embargo cualquier vaso retroperitoneal (aorta, cava, ilíacos) podría estar expuesto a la lesión accidental siendo en estos vasos en los que ésta complicación adquiriera mayor importancia.
- Complicaciones urológicas: Las lesiones vesicales son de dos a tres veces más frecuentes que las lesiones ureterales. La incidencia de lesión ureteral se sitúa en torno al 0,9-2,6% de las complicaciones. Resulta crucial reconocer y reparar estas lesiones intraoperatoriamente. La localización más frecuente de esta complicación es el cruce del uréter con la arteria iliaca común.

Los factores de riesgo para las lesiones del tracto urinario incluyen la cirugía por procesos malignos, la cirugía laparoscópica y la endometriosis severa.

- **Complicaciones intestinales:** representan el 0,6-1,6% de las complicaciones. El factor pronóstico más importante es “el momento en el que se realiza el diagnóstico”, ya que el diagnóstico intraoperatorio es fundamental para reducir la morbi-mortalidad producida por este tipo de lesiones. Otros factores pronósticos son el lugar de la lesión (intestino delgado o colon) y la contaminación de la cavidad abdominal.

El factor de riesgo más importante para la lesión intestinal es el antecedente de cirugía abdominal previa.

El íleo terminal es el lugar más frecuentemente lesionado. La mayor parte de éstas lesiones se pueden producir al entrar en la cavidad abdominal con la aguja de Veress o el trocar principal, aunque el uso de corriente bipolar o monopolar también es una causa de lesión.

- **Complicaciones linfáticas:** los linfocelos representan la complicación postquirúrgica más frecuente, apareciendo en el 0,8-58% de los casos, dependiendo de las series. A pesar de su frecuencia, la complicación de los mismos en forma de sobreinfección, uropatía obstructiva, compresión venosa, fístula digestiva, linfedema de miembro inferiores y órganos genitales externos es rara. Entre los factores que favorecen la aparición de los linfocelos podemos destacar la localización del tumor (es mayor en tumores cervicales que endometriales), la vía extraperitoneal y el tratamiento posterior con radio-quimioterapia. El número de ganglios resecados no está claro que tenga influencia en la formación de linfocelos.

Solamente los linfocelos sintomáticos requieren tratamiento. El tratamiento general del linfocelo consiste en el drenaje percutáneo guiado por ECO o TC, ocasionalmente sería necesaria la marsupialización del mismo hacia el espacio intraperitoneal, u otros procedimientos quirúrgicos (54).

La ascitis quílosa es una complicación poco frecuente que se produce como resultado de la cirugía retroperitoneal, el tratamiento primario es conservador, pero los casos que no responden al tratamiento primario pueden ser subsidiarios de tratamiento quirúrgico (55).

- **Complicaciones nerviosas:** son poco frecuentes, representando el 0.43% de las complicaciones. Suelen ser causadas por el uso de energía bipolar o monopolar. Los nervios más frecuentemente afectados son el obturador y el genitofemoral.

### 9.2.2 TRATAMIENTO

Hasta el año 1999 el tratamiento primario para la mayor parte de las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado fue la radioterapia. Con este tratamiento la supervivencia a cinco años se encontraba en tasas del 65% al 75%, del 35% al 50% y del 15% al 20% para pacientes en estadios IIB, IIIB y IVA respectivamente. Sin embargo la tasa de recurrencias locales y metástasis a distancia eran frecuentes (56). Estudios más recientes han demostrado que la asociación de la quimioterapia al tratamiento radioterápico, mejora el control pélvico de la enfermedad y la supervivencia global (57, 58).

El agente quimioterápico más utilizado es el cisplatino, asociado a radioterapia externa y braquiterapia endocavitaria.

Una vez finalizado el tratamiento con quimio-radioterapia, si se sospecha persistencia de enfermedad local, se puede contemplar el rescate quirúrgico, que va desde la histerectomía extrafascial hasta la exenteración pélvica en caso de que sea necesario.

#### **- Radioterapia**

Clásicamente la radioterapia ha sido el tratamiento utilizado en el cáncer de cérvix localmente avanzado, sin embargo, la radioterapia por sí sola no ha sido suficiente para controlar la enfermedad, ya que no es posible aumentar la dosis administrada para conseguir un mayor efecto terapéutico y un mayor control local de la enfermedad, sin aumentar de manera considerable las complicaciones (59).

El cérvix es un órgano muy radio-resistente, sin embargo, la vagina y los órganos adyacentes (vejiga y recto), limitan la dosis máxima utilizada, debido a la toxicidad que produce en éstos.

La respuesta a la radioterapia varía en función de una serie de factores, como son: el volumen tumoral, el tipo histológico, la anemia, el tiempo total de irradiación (60) y el uso de braquiterapia.

A continuación se describen las distintas modalidades de radioterapia.



- Radioterapia Externa:

La radioterapia externa tiene como objetivo reducir el tamaño de los tumores endo y exocervicales, lo que favorece la posterior acción de la braquiterapia y actúa sobre la enfermedad local más alejada que recibe una dosis inadecuada de braquiterapia.

El tratamiento óptimo de radioterapia externa debe alcanzar una dosis total de 45-50 Gy en 25 fracciones, sobre todo en la pelvis, durante 5 semanas, ya que la mayor duración del tratamiento disminuye el control local de la enfermedad (60).

El volumen de RT debería cubrir el tumor, parametrios, ligamentos uterosacros, suficiente margen vaginal desde el tumor (>3 cm), ganglios presacros y otros ganglios de riesgo.

En pacientes con ganglios negativos en imagen radiológica o cirugía, el volumen de radiación debería incluir la iliaca externa, interna y ganglios obturadores. Para las pacientes con alto riesgo de afectación ganglionar (tumores bulky), el volumen de radiación debería aumentarse hasta cubrir la iliaca común. (31).

Si hay evidencia de que los ganglios pélvicos o para-aórticos están afectados por enfermedad metastásica, bien sea por cirugía o por pruebas de imagen, se recomienda ampliar los campos de radiación. En caso de afectación para-aórtica, el nivel de radiación debería alcanzar T12-L1. Este tratamiento se asocia a un aumento el riesgo de toxicidad, por lo tanto no está indicado de forma profiláctica en pacientes que no tienen evidencia de enfermedad metastásica a ese nivel (61).

- Braquiterapia:

La braquiterapia es un elemento esencial para el tratamiento de cáncer de cérvix localmente avanzado ya que permite aumentar la dosis de radiación a nivel cervical, respetando el tejido normal adyacente.

Se emplean esencialmente dos tipos de técnicas: la braquiterapia intracavitaria que utiliza cavidades anatómicas, en este caso la vagina, cérvix y el útero, para colocar las fuentes radioactivas. Y la braquiterapia intersticial, que consiste en la colocación de la fuente radioactiva directamente en el tejido tumoral.

El uso de braquiterapia mejora el control local de la enfermedad y la supervivencia global, si lo comparamos con la radioterapia externa aislada.

Las sesiones de braquiterapia se inician inmediatamente después de la radioterapia externa, o bien intercaladas con ésta, una vez que ha habido una reducción óptima del tumor.

Los parámetros de dosificación más comunes utilizan un sistema que incluye especificar dosis en el punto A e incorporar guías específicas para “fuente de carga de radiación y distribución de actividad” dentro del útero y la vagina, basado en consideraciones anatómicas (31). La braquiterapia guiada por imagen en 3D trata de optimizar la dosis utilizada, mientras reduce la dosis a vejiga, recto e intestinos.

La dosis total en el punto A, asociada a la RTE debería ser de 80-90 Gy.

La tasa de dosis se puede administrar con LDR (baja tasa de dosis), implante que administra la dosis a 0.4-2.0 Gy/hora, por lo que requiere tiempos de 24-96 horas; o bien HDR (alta tasa de dosis), que administra la dosis a razón de 12 Gy/hora, por lo que requiere tiempos de tratamiento de pocos minutos. La PDR (tasa de dosis pulsada) que utiliza la fuente de HDR consiste en sesiones de 10-30 minutos.

La eficacia de la LDR y HDR en cuanto a control local de la enfermedad y tasa de complicaciones es similar (62). La braquiterapia LDR requiere una o dos inserciones y se puede iniciar al final de la radioterapia externa o bien tras finalizar ésta. En la braquiterapia HDR el número de inserciones es variable pudiendo ser de tres a seis.

- Sobreimpresión parametrial o de pared pélvica:

Estaría indicada en pacientes con afectación de la pared pélvica, parametrial o bien ganglios pélvicos (boost ganglionar).

Se puede administrar de forma uni o bilateral teniendo en cuenta que la dosis total junto con la radioterapia externa y la braquiterapia no debe exceder los 65 Gy.

La duración total del tratamiento no debe sobrepasar los 55 días, ya que con tiempos mayores se consigue menor control local de la enfermedad.

### **- Quimioterapia**

Con el fin de mejorar el control local de la enfermedad y la supervivencia en las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado, se han propuesto distintos enfoques terapéuticos basados en la combinación de la radioterapia con la quimioterapia.

El tratamiento concomitante con radioquimioterapia se ha convertido en el tratamiento estándar de los tumores localmente avanzados ya que reduce el riesgo de muerte, reduce el riesgo de recurrencia y mejora el control local de la enfermedad en estas pacientes (63).

Con el fin de determinar la pauta de tratamiento quimioterápico óptimo, el GOG diseñó un estudio randomizado, donde las pacientes fueron aleatorizadas a recibir radioterapia de forma concomitante con uno de los siguientes tres regímenes de quimioterapia: cisplatino una vez por semana; dos ciclos de una combinación de tres agentes consistente en hidroxiurea, 5-fluorouracilo y cisplatino en bolus; o hidroxiurea dos veces por semana. Siendo la supervivencia a tres años del 65% para los grupos que incluían cisplatino frente al 47% del grupo de hidroxiurea (64), además de la mayor toxicidad provocada por la hidroxiurea.

Por lo tanto el agente quimioterápico utilizado actualmente es el cisplatino, bien de forma aislada o en combinación con 5-fluorouracilo. Aunque no existen diferencias entre ambos esquemas, la combinación de fármacos aumenta la toxicidad (65).

La pauta estándar consiste en la administración de cisplatino a una dosis de 40 mg/m<sup>2</sup>/sem (dosis máxima 70mg) durante 6 semanas, coincidiendo con la radioterapia externa.

Una alternativa para aquellos pacientes que no puedan recibir tratamiento con cisplatino, ya sea por insuficiencia renal crónica o por bien neuropatía severa, es carboplatino o bien gemcitabina.

En las pacientes en las que esté contraindicado el uso de platino o bien que no respondan a éste, se pueden utilizar el topotecan, la ifosfamida o la vinorelbina, cuya respuesta está en torno al 18%. Su elección debe individualizarse en función del perfil de toxicidad y metabolismo de cada paciente (3).

### - Cirugía

La cirugía no forma parte del tratamiento de rutina de las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado.

El papel de la histerectomía simple extrafascial tras el tratamiento primario con quimio-radioterapia no parece aportar beneficios en cuanto a supervivencia y tiempo libre de enfermedad (50).

Algunos autores han propuesto su uso en pacientes con factores de riesgo de recidiva, o bien con enfermedad residual tras el tratamiento primario, como ya se ha mencionado anteriormente.

En pacientes con persistencia de enfermedad o recidiva local que ya han recibido radioterapia, la opción terapéutica es la cirugía.

## HIPOTESIS

La linfadenectomía pélvica añadida a la linfadenectomía para-aórtica por laparoscopia vía transperitoneal para la estadificación de las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado proporciona información precisa de la afectación ganglionar y permite individualizar el tratamiento posterior, disminuyendo el número de falsos negativos y falsos positivos de las pruebas de imagen.



# OBJETIVOS

## OBJETIVO GENERAL

Análisis de supervivencia y tiempo libre de enfermedad en pacientes con cáncer de cérvix uterino localmente avanzado tratadas con protocolo de quimio-radioterapia más boost ganglionar, basado en la estadificación preterapéutica con linfadenectomía pélvica y para-aórtica laparoscópica por vía transperitoneal.

## OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Análisis de morbilidad asociada a la linfadenectomía pélvica y para-aórtica por laparoscopia vía transperitoneal.
- 2.- Análisis de morbilidad asociada al aumento de radiación en las pacientes con adenopatías metastásicas.
- 3.- Estudio de sensibilidad, especificidad y concordancia entre las pruebas de imagen (RMN y TC) y la laparoscopia en la detección de adenopatías pélvicas y para-aórticas metastásicas.
- 4.- Estudio de supervivencia y tiempo libre de enfermedad en función de los factores pronósticos.





## MATERIAL Y METODOS

### 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

En el periodo comprendido entre el 1 de Enero del año 2006 y el 31 de Diciembre del año 2015, 186 pacientes fueron diagnosticadas de cáncer de cérvix uterino en el Servicio de Ginecología Oncológica del Complejo Hospitalario de Navarra (CHN). De ellas, 102 pacientes correspondieron con estadios localmente avanzados de la FIGO (IB2, IIA2, IIB, IIIA, IIIB, IVA).

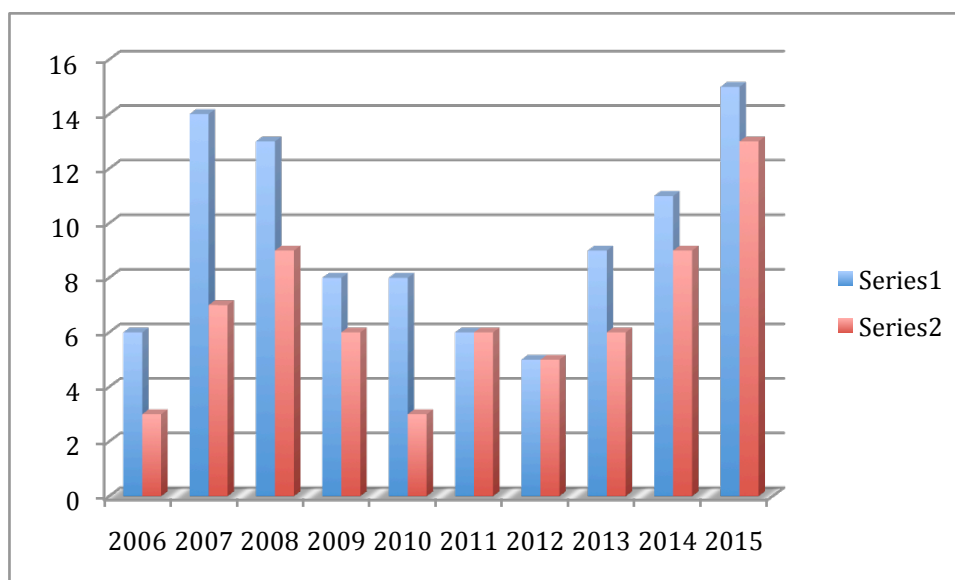
Dentro de este grupo de pacientes diagnosticadas con cáncer de cérvix localmente avanzado, 67 pacientes fueron sometidas a linfadenectomía transperitoneal preterapéutica pélvica y para-aórtica seguido de tratamiento primario quimioterápico y radioterápico (QT-RT). Estas últimas fueron las pacientes finalmente incluidas en el estudio (Fig. 12).

A continuación, se detallan las 35 pacientes excluidas del estudio debido al incumplimiento de los criterios de inclusión:

- 4 pacientes estadio IB2 a las que se les realizó histerectomía radical más doble anexectomía seguido de tratamiento con QT-RT
- 11 pacientes que solamente recibieron RT paliativa debido a la edad y presencia de comorbilidades asociadas tras revisar los casos en el comité de tumores
- 4 pacientes que recibieron tratamiento con QT-RT pero declinaron la realización de la linfadenectomía de estadiaje
- 1 paciente que fue tratada con hormonoterapia paliativa por edad y comorbilidades asociadas
- 3 pacientes a las que solamente se les realizó linfadenectomía pélvica por dificultades técnicas a la hora de realizar la linfadenectomía para-aórtica (en el primer y segundo año del estudio)
- 2 pacientes a las que solamente se les realizó linfadenectomía para-aórtica
- 1 paciente con sarcoma de Ewing cervical
- 1 paciente con tumor mulleriano mixto de origen cervical

- 1 paciente con leiomioma de origen cervical
- 1 paciente estadio IIIB a la que se le diagnosticó el carcinoma de cérvix uterino en la semana 24 de gestación
- 1 paciente con presencia de fístula vaginal en el momento del diagnóstico a la que se le realizó exenteración posterior más linfadenectomía pélvica y para-aórtica más BT intraoperatoria, seguido de QT-RT
- 1 paciente con carcinoma sincrónico de cérvix uterino y recto
- 1 paciente que declinó el tratamiento ofrecido
- 3 pacientes que decidieron recibir tratamiento en otros centros

En todas las pacientes incluidas en el estudio se realizaron pruebas de imagen (TC y/o RM) previo a la cirugía para valorar la extensión de la enfermedad.



**Figura 12.** Representación gráfica del número de casos incluidos en el estudio respecto del número de casos diagnosticados por año.

Los datos de las pacientes se trasladaron a una base de datos y se analizaron estadísticamente con SPSS.

### 1.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron tres:

- Pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado de la FIGO (IB2, IIA2, IIB, IIIA, IIIB, IVA).
- Cirugía de estadificación previo al tratamiento primario con QT-RT: linfadenectomía pélvica y para-aórtica por laparoscopia vía transperitoneal.
- Tratamiento primario con QT-RT.
- Tipo histológico carcinoma escamoso, adenocarcinoma o adeoescamoso.

### 1.2. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron:

- Contraindicación anestésica.
- Edad avanzada vs mal estado general de la paciente.
- Evidencia de enfermedad metastásica fuera de la pelvis.
- Pacientes que no completaron el tratamiento primario con QT-RT.
- Pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico como primera opción terapéutica.

### 1.3. Remisión, persistencia y recidiva

La remisión consiste en la desaparición de la lesión tras el tratamiento primario con QT-RT.

La persistencia es definida como la presencia de actividad tumoral tras el tratamiento con radioquimioterapia.

La recidiva consiste en la reaparición de enfermedad local o a distancia después de una remisión completa.

## 2. RECOGIDA DE DATOS

Todas las pacientes diagnosticadas de carcinoma cervical mediante biopsia del cérvix en el periodo comprendido entre los años 2006 y 2015 fueron remitidas a la Sección de Ginecología Oncológica del Complejo Hospitalario de Navarra.

Tras la realización del estudio preoperatorio de estadificación según la FIGO y el estudio radiológico (TC y RMN), a las pacientes diagnosticadas con carcinoma cervical localmente avanzado se les ofrece la realización de linfadenectomía laparoscópica pélvica y para-aórtica de estadificación previo al tratamiento primario con QT-RT.

Al finalizar el tratamiento se realiza un seguimiento periódico de las pacientes en consulta, quedando todos los datos reflejados en la historia clínica informatizada, a partir de la cual, se obtiene la información para realizar el estudio.

## 3. TECNICA QUIRURGICA

### Linfadenectomía laparoscópica pélvica y para-aórtica vía transperitoneal

Para la realización de la linfadenectomía pélvica se utilizó un trócar principal a nivel infraumbilical de 10 mm para permitir el acceso de la cámara laparoscópica y tres trócares accesorios de 5 mm, dos a nivel de ambas fosas ilíacas y uno a nivel suprapúbico para permitir el acceso de los instrumentos.

Los límites de la linfadenectomía pélvica fueron la arteria ilíaca común hasta la vena circunfleja, incluyendo la fosa obturatriz hasta el nervio obturador, y lateralmente desde la porción medial músculo psoas hasta el uréter. La linfadenectomía pélvica incluye por tanto los ganglios ilíacos primitivos, ilíacos externos, hipogástricos y obturadores.

Para la realización de la linfadenectomía para-aórtica se utilizó un trócar adicional a nivel del flanco izquierdo de 5mm y se colocó la cámara laparoscópica a nivel del trócal suprapúbico ampliando la incisión para introducir un trócar de 10 mm.

El cirujano se coloca entre la piernas de la paciente manejando las pinzas introducidas por los trócares de 5mm de ambas fosas ilíacas con dos puertos adicionales a nivel umbilical y flanco izquierdo para ser utilizados por los cirujanos asistentes.

La linfadenectomía para-aórtica incluye la resección del paquete ganglionar lateroaórtico izquierdo, iliaco común derecho e izquierdo, paquete interaortocavo, precavo y laterocavo derecho. El límite cefálico lo marca el cruce de la vena renal izquierda, el límite caudal está delimitado por la bifurcación de la arteria iliaca común, mientras que los límites laterales los marcan ambos uréteres.

La extracción de las cadenas ganglionares se realiza en bolsa endoscópica a través del trócar de 10 mm.

El instrumento utilizado para realizar el corte, disección y sellado vascular es el Harmonic®, que utiliza como energía los ultrasonidos.

#### 4. TRATAMIENTO PRIMARIO CON QT-RT

El tratamiento consiste en radioterapia externa 45 Gy (pélvica +/- para-aórtica) más quimioterapia basada en cisplatino semanal durante cinco semanas seguido de braquiterapia (2 implantes) y boost ganglionar (parametrial ilíaco hasta 60 Gy +/- para-aórtico hasta 54-60 Gy) en pacientes con ganglios pélvicos y/o para-aórticos afectados.

#### 5. ANALISIS ESTADISTICO

##### ➤ Primer estudio

El primer estudio realizado fue puramente descriptivo, con el objeto de analizar las características demográficas y clínicas de los pacientes. Para el análisis de los datos se describieron las variables cualitativas con el número absoluto y/o porcentaje, y las cuantitativas con la media, la desviación estándar y el rango.

Se llevó a cabo un análisis exhaustivo de las variables incluidas en este proyecto:

- *Edad*
- *Paridad*
- *Indice de masa corporal (IMC)*
- *Antecedente de cirugía abdominal*

- *Presencia de VPH de alto riesgo*
- *Subtipo histológico*
- *Grado de diferenciación tumoral*
- *Estadio FIGO*
- *Estadio TNM*

➤ Segundo estudio

El segundo estudio realizado fue un estudio de la cirugía, en el que se incluyeron las siguientes variables:

- *Número de ganglios pélvicos resecados*
- *Número de ganglios pélvicos afectados*
- *Número de ganglios para-aórticos resecados*
- *Número de ganglios para-aórticos afectados*
- *Tiempo quirúrgico*
- *Estancia hospitalaria*
- *Tiempo entre la cirugía y el inicio del tratamiento primario*
- *Hematocrito pre-postcirugía*
- *Valor de SCC pre-postcirugía*
- *Tamaño tumoral (>/< de 4 cm)*
- *Afectación del espacio linfovascular (AELV)*
- *Afectación parametrial*

➤ Tercer estudio

El tercer estudio realizado fue un análisis de morbilidad asociada a la linfadenectomía pélvica y para-aórtica por laparoscopia vía transperitoneal así como al aumento de radiación en las pacientes con adenopatías metastásicas. Se llevó a cabo un análisis de las siguientes variables:

- *Complicaciones quirúrgicas intraoperatorias (urológicas, digestivas, vasculares, conversión, otras)*

- *Complicaciones quirúrgicas postoperatorias (urológicas, digestivas, vasculares, infecciosas, linfquistes, hematoma, otras)*
- *Complicaciones asociadas al aumento de radiación*

➤ Cuarto estudio

El cuarto estudio consiste en el cálculo de la Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo de la RMN y la TC para valorar la enfermedad ganglionar metastásica a nivel pélvico y para-aórtico.

Este estudio resultó de la comparación de las pruebas de imagen para valorar la presencia de metástasis ganglionares a nivel pélvico y para-aórtico, con los resultados obtenidos del estudio histológico tras realizar la linfadenectomía pélvica y para-aórtica (“gold standard”).

Para definir un método diagnóstico como “válido” debe ser capaz de medir lo que realmente se quiere medir. La validez de una prueba diagnóstica se divide en validez interna y validez externa.

La validez **interna** hace referencia a la sensibilidad y especificidad.

La *sensibilidad* (S) es un parámetro muy útil para diagnosticar la enfermedad. Es el cociente entre los verdaderos positivos y el total de los enfermos (Tabla 9).

		<b>ENFERMEDAD</b>	
		<b>PRESENTE</b>	<b>AUSENTE</b>
<b>TEST DIAGNOSTICO</b>	<b>POSITIVO</b>	VERDADERO POSITIVO (VP)	FALSO POSITIVO (FP)
	<b>NEGATIVO</b>	FALSO NEGATIVO (FN)	VERDADERO NEGATIVO (VN)

Tabla 9. Representación de los resultados posibles de una prueba diagnóstica.

En nuestro estudio, estimaba la probabilidad de que una paciente con afectación ganglionar sea detectada por pruebas de imagen (Tabla 10). Una prueba con alta sensibilidad es necesaria cuando una enfermedad no puede ser infradiagnosticada y cuando el pronóstico de ésta mejora con el tratamiento precoz.

		<b>GOLD STANDARD: LINFADENECTOMIA PELVICA Y PARA-AORTICA</b>	
		<b>AFECTACION GANGLIONAR</b>	<b>NO AFECTACION GANGLIONAR</b>
<b>RMN</b>	<b>AFECTACION GANGLIONAR</b>	VERDADERO POSITIVO (VP)	FALSO POSITIVO (FP)
<b>TC</b>	<b>NO AFECTACION GANGLIONAR</b>	FALSO NEGATIVO (FN)	VERDADERO NEGATIVO (VN)

Tabla 10. Representación de los resultados posibles de la consulta presencial vs. remota.

La *especificidad* (E) es un parámetro muy útil para descartar la enfermedad. Se obtiene calculando el cociente entre los verdaderos negativos y el total de las personas sanas (Tabla 9). En este proyecto, estimaba la probabilidad de que una paciente sin afectación ganglionar sea detectada como tal mediante las pruebas de imagen (Tabla 10). Una prueba con alta especificidad se necesita cuando la enfermedad va a suponer un cambio para la vida del enfermo y cuando el tratamiento de ésta puede suponer un riesgo para el paciente. Ambos parámetros están íntimamente relacionados. El aumento de uno conlleva siempre el detrimento del otro, y viceversa.

La validez externa hace referencia a los valores predictivos positivo y negativo.

El *valor predictivo positivo* (VPP) es la probabilidad de padecer la enfermedad habiendo obtenido un resultado positivo en la prueba diagnóstica. Se obtiene dividiendo los verdaderos positivos entre el total de tests positivos (Tabla 9). En este estudio en concreto, era el cociente de los verdaderos positivos entre el total de pacientes que habían dado



positivo en las pruebas de imagen (Tabla 10).

El *valor predictivo negativo* (VPN) es la probabilidad de estar sano habiendo obtenido un resultado negativo en la prueba diagnóstica. Se calcula dividiendo los verdaderos negativos entre el total de tests negativos (Tabla 9), o, en nuestro caso, dividiendo los verdaderos negativos entre el total de pacientes en las que no se había detectado afectación ganglionar mediante pruebas de imagen (Tabla 10).

Los valores predictivos dependen de la prevalencia de la enfermedad. El aumento de ésta produce el aumento del VPP y el descenso del VPN. Cuanto más frecuente sea una enfermedad, mayor será el VPP y menor será el VPN (66).

Se utilizaron las definiciones descritas a continuación para el cálculo de estos parámetros:

- **Verdadero positivo**: Sujetos en los que coincide la afectación ganglionar positiva tanto en las pruebas de imagen como en el estudio histológico.
- **Falso positivo**: Aquellos sujetos en los que siendo la prueba de imagen positiva el estudio histológico resultó negativo.
- **Verdadero negativo**: Sujetos en los que coincide el resultado negativo de las pruebas de imagen con el estudio histológico.
- **Falso negativo**: Aquellos sujetos en los que las pruebas de imagen no detectaron afectación ganglionar resultando ésta positiva en el estudio histológico.

Por último para calcular el grado de acuerdo entre las pruebas de imagen y la laparoscopia se utilizó el índice Kappa de Cohen, en el que se considera:

- < 0,20: grado de acuerdo pobre
- 0,21- 0,40: grado de acuerdo aceptable
- 0,41- 0,60: grado de acuerdo moderado
- 0,61- 0,80: grado de acuerdo sustancial
- 0,81- 1,00: grado de acuerdo muy bueno

➤ Quinto estudio

El quinto estudio consiste en el análisis de supervivencia y tiempo libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de cérvix uterino localmente avanzado tratadas con protocolo de quimio-radioterapia más boost ganglionar, basado en la estadificación preterapéutica con linfadenectomía pélvica y para-aórtica laparoscópica por vía transperitoneal. Además se ha analizado la influencia de los factores pronósticos en la supervivencia y tiempo libre de enfermedad.

Para el estudio de la supervivencia se ha realizado un análisis de Kaplan-Meier. Las diferencias en la evolución de la supervivencia global y del tiempo libre de enfermedad se compararon mediante el test log-rank.

Se fijó el error alfa en el 5% ( $p < 0,05$ ).

Finalmente se realizó un estudio multivariante utilizando la regresión de Cox incluyendo los factores pronósticos que resultaron significativos en el estudio univariante.

Las variables analizadas en este estudio son:

- Estado de la paciente en la última revisión
  - muerte por la enfermedad,
  - muerte por otras causas
  - vive con recidiva
  - vive libre de enfermedad
  - pérdida de seguimiento
- Tiempo hasta el evento
- Presencia recidiva
- Localización de la recidiva
- Tiempo hasta la recidiva
- Tratamiento de la recidiva

# RESULTADOS

## ESTUDIO DESCRIPTIVO

En referencia al estudio epidemiológico, se analizaron:

- la edad
- la paridad
- el índice de masa corporal (IMC)
- el antecedente de cirugía abdominal previa
- la presencia de VPH de alto riesgo
- el subtipo histológico
- el grado de diferenciación tumoral
- estadificación FIGO
- estadificación TNM

### 1.1 Edad

La edad media de las pacientes estudiadas fue de 56,0 años, (SD +/-11,7; rango 31-81) (Figura 13).

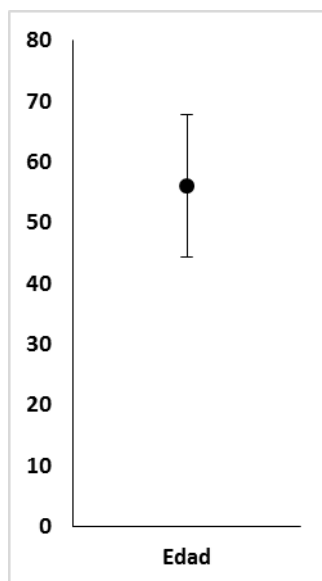


Figura 13. Edad media.

### 1.2 Paridad

La paridad media fue de 1,7 (SD +/- 1,6; rango 0-8) (Figura 14).

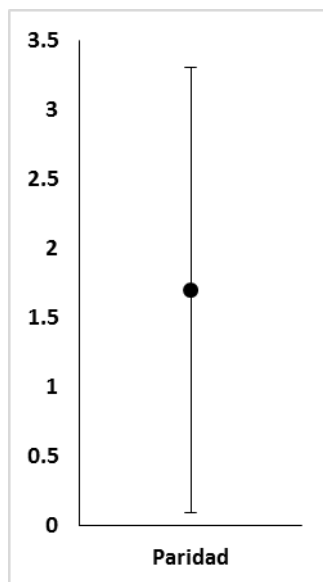


Figura 14. Paridad.

### 1.3 IMC

El IMC medio de nuestra muestra fue de 26,8 Kg/m<sup>2</sup> (SD+/- 5,3; rango 16,0-38,7). Al estratificar el IMC en normopeso <25, sobrepeso entre 25-30 y obesidad > 30, obtenemos que 27 pacientes (40,3 %) tenían normopeso, el 22 (32,8 %) sobrepeso y las 18 restantes (26,8 %) obesidad (Figura 15).

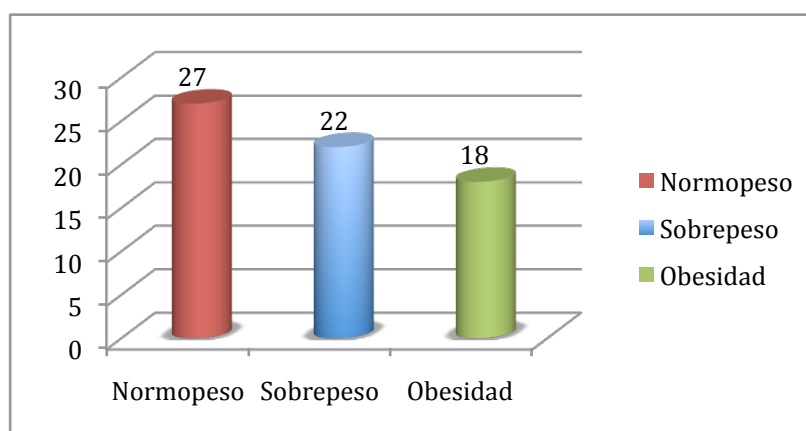


Figura 15. Distribución del IMC.

### **1.4 Cirugía abdominal previa**

Los antecedentes quirúrgicos abdominales estuvieron presentes en el 26,8 % de las pacientes.

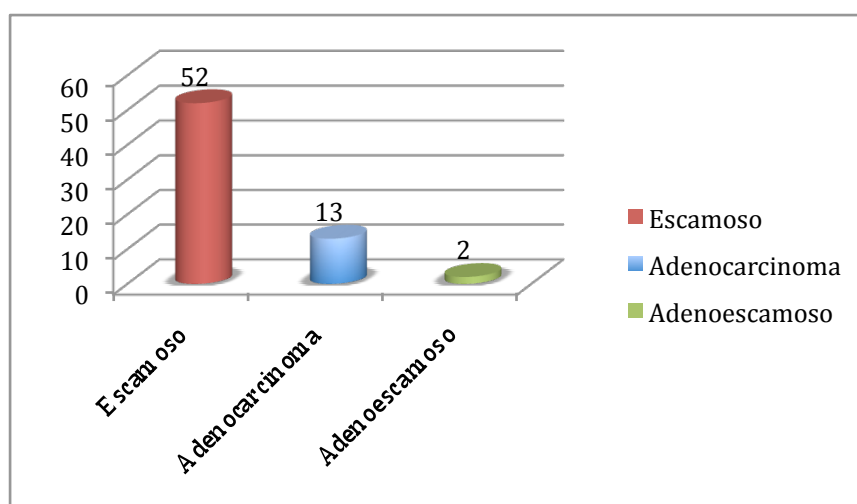
### **1.5 VPH de alto riesgo**

El 49,2 % de las pacientes presentaron VPH positivo, 43,3 % desconocido y en el 7,4 % el resultado fue negativo.

### **1.6 Subtipo histológico**

A todas las pacientes se les realizó una biopsia cervical motivada por una lesión sospechosa de carcinoma visible macroscópicamente o bien por una imagen colposcópica sospechosa tras una citología patológica.

52 pacientes (77,6%) presentaron carcinoma escamoso, siendo el tipo histológico más frecuentemente encontrado en la biopsia cervical, seguido del adenocarcinoma hallado en 13 pacientes (19,4%) y del adenoescamoso, presentado por 2 pacientes (3,0%) (Figura 16).



**Figura 16.** Subtipo Histológico.

### **1.7 Grado de diferenciación tumoral**

El grado de diferenciación tumoral predominante fue el G2, hallado en 38 pacientes (56,7%), seguido del G3, obtenido en 17 pacientes (25,4 %) y del G1, presentado por 12 pacientes (17,9 %) (Figura 17).

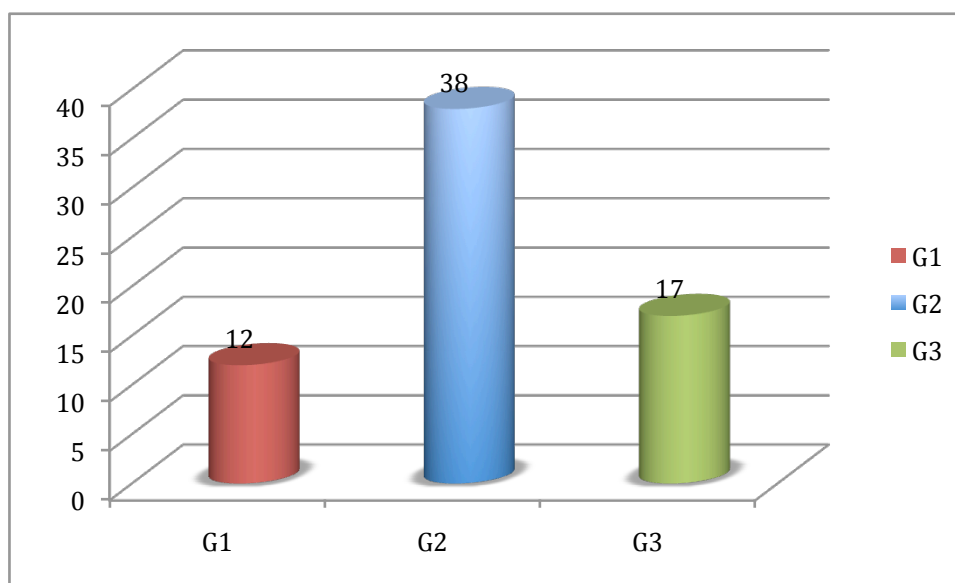


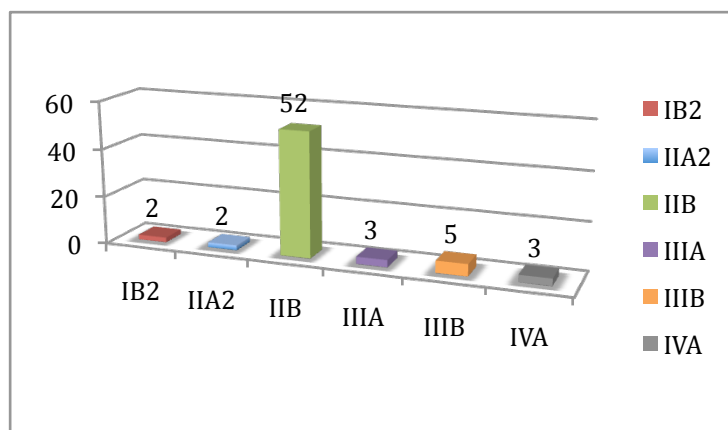
Figura 17. Grado Histológico.

### **Asociación tipo histológico-grado de diferenciación tumoral:**

El 86,5% de las pacientes con carcinoma escamoso presentaron grado de diferenciación tumoral 2-3, mientras que, de las pacientes con adenocarcinoma, sólo el 61.5% presentaron grado 2-3. Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,038$ ).

### **1.8 Estadificación FIGO**

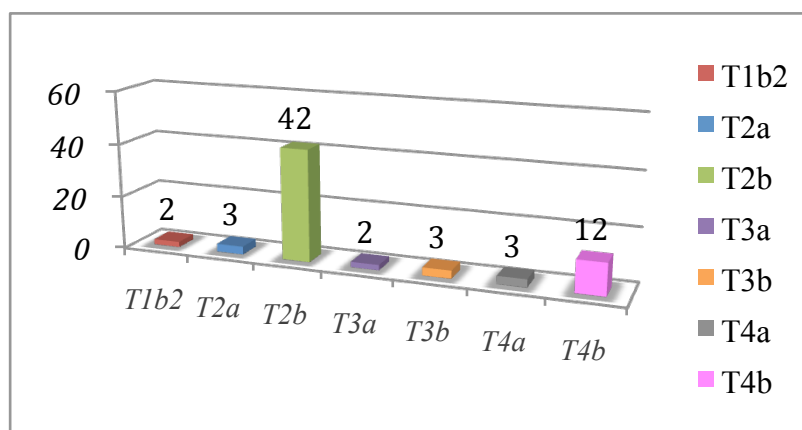
La estadificación de las pacientes se realizó en todos los casos de forma clínica mediante exploración ginecológica y con la asociación de pruebas radiológicas admitidas por la FIGO (Figura 18).



**Figura 18.** Distribución según estadio clínico de la FIGO.

### **1.9 Estadificación TNM**

Tras realizar la linfadenectomía y el estudio anatomopatológico de las adenopatías se clasificó a las pacientes de acuerdo con los criterios de la TNM (Figura 19).



**Figura 19.** Distribución según estadio TNM.

El estadio más frecuentes de la FIGO fue el IIB (77,6%), mientras que el estadio más frecuente de la TNM fue el T2b (62,6%).

En 12 pacientes (17,9%) el estadio tumoral aumentó tras la realización de la cirugía de estadificación. Los cambios están resumidos en la tabla (Tabla 11).

			TNM							Total
			IB2	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB	
FIGO	IB2	Recuento	2							2
		% del total	3,0%							3,0%
	IIA	Recuento		2						2
		% del total		3,0%						3,0%
	IIB	Recuento		1	41				10	52
		% del total		1,5%	61,2%				14,9%	77,6%
	IIIA	Recuento			1	2				3
		% del total			1,5%	3,0%				4,5%
	IIIB	Recuento					3		2	5
		% del total					4,5%		3,0%	7,4%
	IVA	Recuento						3		3
								4,5%		4,5%
	IVB	Recuento							0	0
									0,0%	0,0%
Total		Recuento	2	3	42	2	3	3	12	67
		% del total	3,0%	4,5%	62,6%	3,0%	4,5%	4,5%	17,9%	100,0 %

Tabla 11. Tabla de contingencia FIGO-TNM.



## 2. ESTUDIO DE LA CIRUGIA

### 2.1 Estudio ganglionar

En todas las pacientes se realizó linfadenectomía pélvica y para-aórtica de estadificación previo al inicio del tratamiento primario con QT-RT simultánea.

De las 67 pacientes a las que se les realizó linfadenectomía pélvica y para-aórtica, 32 (47,7%) presentaron afectación ganglionar, 20 (29,8%) de las cuales presentaron afectación a nivel pélvico, mientras que 12 (17,9%) presentaron ganglios metastáticos a nivel pélvico y para-aórtico. Ninguna de las pacientes presentó ganglios metastáticos aislados a nivel para-aórtico.

Fueron 35 (52,3%) las pacientes con ganglios negativos tanto a nivel pélvico como para-aórtico (Tabla 12).

Localización	Pacientes (n)	Porcentaje (%)
Ganglios pélvicos y para-aórticos negativos	35	52,3
Ganglios pélvicos positivos y para-aórticos negativos	20	29,8
Ganglios pélvicos y para-aórticos positivos	12	17,9
Ganglios pélvicos negativos y para-aórticos positivos	0	0,0
Total	67	100

Tabla 12. Localización de adenopatías metastásicas.

### 2.1.1 Tamaño ganglionar histológico

El tamaño medio de los ganglios pélvicos, mediante estudio histológico, fue de 10,4 mm (SD +/- 5,5, rango 1-22); mientras que el tamaño ganglionar medio de los ganglios para-aórticos fue de 8,5 mm (SD +/- 6,7, rango 1-40).

### 2.1.2 Número de ganglios

La metodología de conteo ganglionar se realizó mediante selección en la pieza macroscópica.

El número medio de ganglios pélvicos extraídos fue de 7,4 (SD +/- 4,0, rango 1-17) en el lado derecho y de 6,6 (SD +/- 3,3, rango 1-15) en el lado izquierdo, con una media de 0.93 (SD +/- 1,7, rango 0-8) ganglios positivos en el lado derecho y de 0.8 (SD +/- 0,8, rango 0-10) en el lado izquierdo.

El número medio de ganglios para-aórticos extraídos fue de 8,5 (SD +/- 1,7, rango 5-28), con una media de 1,1 ganglios positivos (SD +/- 3,1, rango 0-18).

### 2.1.3 Análisis de las pacientes con afectación ganglionar

Al analizar el tipo histológico de las 32 pacientes con afectación ganglionar, encontramos que 25 pacientes (78,1 %) presentaron carcinoma escamoso, 6 pacientes (18,8 %) presentaron adenocarcinoma. Mientras que una paciente presentó adenoescamoso (3,1%). Respecto al grado histológico, en el 21,8 % de las pacientes con afectación ganglionar, se trataba de un grado 3.

El tamaño tumoral fue > 4 cm en el 71,8 % de las pacientes con afectación ganglionar.

La afectación del espacio linfovascular (AELV) fue positiva en el 9,3 % de las pacientes con afectación ganglionar.

### 2.1.4 Análisis de la afectación ganglionar en función del tipo histológico

De las 52 pacientes con carcinoma escamoso, fueron 25 (48,1%) las que presentaron afectación ganglionar. Por otro lado de las 13 pacientes con adenocarcinoma, fueron 6 (46,2%) los que presentaron afectación ganglionar, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,901$ ).

Si analizamos únicamente los pacientes con afectación ganglionar a nivel para-aórtico, encontramos que 9 pacientes (17,3%) de las 52 con carcinoma escamoso presentan afectación ganglionar a ese nivel. Mientras que 3 pacientes (23,1%) de las 13 con adenocarcinoma presentan afectación ganglionar para-aórtica, sin encontrar diferencias entre ambos grupos ( $p=0,632$ ).

#### 2.1.5 Análisis de la afectación ganglionar en función del grado de diferenciación tumoral

El 33,0% de las pacientes grado 1 presentaron afectación ganglionar, mientras que el 50,9% de las pacientes con grado 2-3 presentaron afectación ganglionar ese nivel. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0,269$ ).

A nivel para-aórtico, el 8,3% de las pacientes grado 1 presentaron afectación ganglionar a ese nivel, mientras que el 20,0% de las pacientes grado 2-3 presentaron afectación ganglionar a nivel para-aórtico, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,340$ ).

### **2.2. Tiempo quirúrgico**

El tiempo medio quirúrgico fue de 238,3 minutos con una mediana de 240 minutos (SD $\pm$  69,6; rango 125-420).

### **2.3 Estancia hospitalaria**

La estancia media hospitalaria fue de 3,8 días (SD  $\pm$  1,6; rango 2-10).

### **2.4. Intervalo de tiempo entre la cirugía y el inicio del tratamiento primario con QT-RT**

El tiempo medio entre el día de la cirugía y el inicio del tratamiento con QT-RT fue de 22,9 días (SD  $\pm$  8,6, rango 3-49).

No existen diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,902$ ) entre la presencia o ausencia de complicaciones y el inicio del tratamiento.

### **2.5. Estudio de la pérdida hemática**

Para realizar el estudio de la pérdida hemática se recogió la cifra de hematocrito previa a la intervención y posteriormente la cifra de hematocrito en el postoperatorio inmediato (primeras 24 horas tras la finalización de la cirugía).

El hematocrito medio de las pacientes previo a la cirugía fue de 34,9 (SD +/- 7,9), con una mediana de 38,2 (rango 33,9-40); mientras que el hematocrito medio al finalizar la intervención fue de 29,7 (SD +/- 7,3), con una mediana de 31,0 (rango 27,5-34,8).

Se obtuvo una pérdida media de 5,2 puntos del hematocrito (SD +/- 1,4, rango 1,4-12,3).

Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,000$ ).

### **2.6. Estudio del marcador tumoral SCC pre y post tratamiento**

La media del marcador SCC previo al inicio del tratamiento fue de 9,5 (SD +/- 11,9), con una mediana de 4,1 (rango 1,30-15,08), mientras que la media de SCC tras finalizar el tratamiento fue de 3,1 (SD +/- 7,5), con una mediana de 1,0 (rango 0,6-1,57). Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,000$ ).

### **2.7. Valoración de los factores pronósticos prequirúrgicos**

Se analizaron una serie de factores pronósticos previos a la estadificación laparoscópica e inicio del tratamiento primario con QT-RT, entre los que se encuentran:

- la afectación ganglionar
- el tamaño tumoral
- la invasión parametrial

Todos ellos fueron evaluados mediante pruebas de imagen (TC y/o RM).

Además, y mediante estudio anatomopatológico de la biopsia o pieza de conización cervical, se analizaron:

- la afectación del espacio linfovascular (AELV)
- la invasión del estroma
- el grado histológico

Asumiendo la posible infraestimación de nuestros datos debido a la dificultad de analizar la AELV, el grado histológico y la invasión estromal mediante biopsia, obtuvimos los resultados que se muestran a continuación (Tabla 13).

Factores pronósticos	Pacientes (n)	Porcentaje (%)
Afectación ganglionar	31	46,20
Tamaño tumoral > 4 cm	44	65,67
Invasión parametrial	61	91,04
AELV	6	8,96
Invasión del estroma	2	2,99
Grado 3	17	25,37

Tabla 13. Factores pronósticos.

### 3. ANALISIS DE MORBILIDAD

#### 3.1. Análisis descriptivo de las complicaciones

Las complicaciones se agruparon en dos categorías:

- intraoperatorias
- postoperatorias, hasta los 30 días post-cirugía, sin incluir las complicaciones derivadas del tratamiento con QT-RT

Las complicaciones quirúrgicas intraoperatorias (Tabla 14) se detallan a continuación:

- Dos lesiones urológicas: una de ellas fue una sección del uréter derecho que precisó conversión a laparotomía y anastomosis termino-terminal y la otra fue una lesión parcial del uréter izquierdo a nivel lumbar que se solventó con la colocación de un catéter doble J.
- Una lesión vascular a nivel de la vena cava que se solucionó con aplicación de Floseal® (Baxter).
- Una lesión a nivel del nervio obturador, que requirió sutura termino-terminal.

	Complicaciones Intraoperatorias
Urológicas	2
Vasculares	1
Nerviosas	1
<b>Total</b>	<b>4 (5,9%)</b>

Tabla 14. Complicaciones intraoperatorias.

Las complicaciones postoperatorias (Tabla 15) fueron:

- Dos pacientes con linfocelo, uno de los cuales precisó drenaje del mismo
- Dos pacientes con linfedema de extremidades inferiores
- Un paciente con ascitis quillosa a tensión que precisó drenaje
- Un paciente con celulitis a nivel de uno de los orificios de entrada del trocar
- Un paciente con eventración a nivel del orificio de entrada del trocar subumbilical de 10 mm

	Complicaciones Postoperatorias
Infecciosas	1
Linfoquistes	2
Otras	4
<b>Total</b>	<b>7 (10,4%)</b>

Tabla 15. Complicaciones post-operatorias.

### **3.2. Complicaciones asociadas al aumento de radiación**

La toxicidad asociada a la radioterapia se clasificó en tres grupos (Tabla 16):

- Genitourinaria
- Rectal
- Intestinal

En función del momento de aparición de los síntomas se clasificaron como toxicidad aguda, cuando los síntomas aparecieron durante el tratamiento o en los primeros noventa días tras el inicio del tratamiento, o crónicas cuando la aparición de los síntomas fue posterior a noventa días.

	Numero de pacientes	Porcentaje
Genitourinario agudo	11	16,4%
Rectal agudo	6	8,9%
Intestinal agudo	18	26,8%
Genitourinario crónico	22	32,8%
Rectal crónico	12	17,8%
Intestinal crónico	10	14,9%

Tabla 16. Complicaciones asociadas al aumento de radiación.

Utilizando los criterios de terminología común para los eventos adversos asociados al tratamiento (CTCAE, versión 4), se clasificaron a su vez en diferentes grados, en función de la severidad de los mismos:

- Grado 1: Leve
- Grado 2: Moderada
- Grado 3: Severa
- Grado 4: Peligrosa para la vida o incapacitante
- Grado 5: Muerte asociada al efecto adverso

De manera que 10 pacientes (14,9%) presentaron un grado de toxicidad mayor o igual a 3. Concretamente seis pacientes (8,9%) presentaron toxicidad grado 3 (una paciente toxicidad genitourinaria aguda, tres pacientes genitourinario crónico, una paciente genitourinario crónico e intestinal crónico y una paciente genitourinario crónico y rectal crónico). Mientras que solamente cuatro pacientes (5,9%) presentaron toxicidad grado 4 (2 pacientes toxicidad genitourinaria crónica y 2 pacientes toxicidad intestinal crónica).



## 4. ESTUDIO PRUEBAS DE IMAGEN vs LAPAROSCOPIA

### 4.1. Evaluación del TC y la RM para la detección de adenopatías metastásicas

#### 4.1.1. RM:

La RM presentó una sensibilidad y una especificidad del 67,7 % y 73,5 % respectivamente para la detección de los ganglios pélvicos metastásicos, con un valor predictivo positivo (VPP) y un valor predictivo negativo (VPN) de 70,0 % y 71,4 % respectivamente (Tabla 17).

Ambas técnicas presentaron un grado de acuerdo moderado (índice Kappa de Cohen de 0,41).

		<b>GOLD STANDARD</b>	<b>LINFA. PELVICA</b>	
		<b>AFECTACION GANGLIONAR</b>	<b>NO AFECTACION GANGLIONAR</b>	<b>TOTAL</b>
<b>RM</b>	<b>AFECTACION GANGLIONAR</b>	21	9	30
	<b>NO AFECTACION GANGLIONAR</b>	10	25	35
<b>TOTAL</b>		31	34	65

Tabla 17. Tabla de contingencia con resultados comparativos entre la detección de ganglios pélvicos metastásicos mediante linfadenectomía pélvica y RM.

A su vez, la sensibilidad y especificidad para la detección de adenopatías para-aórticas metastásicas fue del 66,7 % y del 96,2 % respectivamente, con un valor predictivo positivo y un valor predictivo negativo de 80,0 % y 92,6 % respectivamente (Tabla 18), con un grado de acuerdo moderado entre ambas técnicas (índice Kappa de Cohen de 0,52).

		<b><i>GOLD STANDARD</i></b>	<b><i>LINFA. PARA- AORTICA</i></b>	<b>TOTAL</b>
		<b>AFECTACION GANGLIONAR</b>	<b>NO AFECTACION GANGLIONAR</b>	
<b><i>RM</i></b>	<b>AFECTACION GANGLIONAR</b>	8	2	10
	<b>NO AFECTACION GANGLIONAR</b>	4	51	55
<b>TOTAL</b>		12	53	65

Tabla 18. Tabla de contingencia con resultados comparativos entre la detección de ganglios aórticos metastásicos mediante linfadenectomía para-aórtica y RM.

#### 4.1.2. TC:

El TC fue realizado en 61 pacientes previo a la cirugía de estadificación. Presentó una sensibilidad y una especificidad del 57,0 % y 90,0 % respectivamente para la detección de los ganglios pélvicos metastáticos, con un valor predictivo positivo y un valor predictivo negativo de 85,0 % y 68,3 % respectivamente (Tabla 19).

Ambas técnicas presentaron un grado de acuerdo moderado (índice Kappa de Cohen de 0,47).

		<i><b>GOLD</b></i> <i><b>LINFA. PELVICA</b></i> <i><b>STANDARD</b></i>		<b>TOTAL</b>
		<b>AFECTACION GANGLIONAR</b>	<b>NO AFECTACION GANGLIONAR</b>	
<b>TC</b>	<b>AFECTACION GANGLIONAR</b>	17	3	20
	<b>NO AFECTACION GANGLIONAR</b>	13	28	41
<b>TOTAL</b>		30	31	61

Tabla 19. Tabla de contingencia con resultados comparativos entre la detección de ganglios pélvicos metastáticos mediante linfadenectomía pélvica y TC.

Mientras que la sensibilidad y especificidad para la detección de adenopatías aórticas metastáticas fue del 75,0 % y del 89,8 % respectivamente, con un valor predictivo positivo y un valor predictivo negativo de 64,3 % y 93,6 % respectivamente (Tabla 20), con una grado de acuerdo (índice Kappa de Cohen) de 0,61, lo que indica que ambas técnicas presentan un grado de acuerdo sustancial (Tabla 21).

		<b>GOLD STANDARD</b>	<b>LINFA. PARA- AORTICA</b>	<b>TOTAL</b>
		<b>AFECTACION GANGLIONAR</b>	<b>NO AFECTACION GANGLIONAR</b>	
<b>TC</b>	<b>AFECTACION GANGLIONAR</b>	9	5	14
	<b>NO AFECTACION GANGLIONAR</b>	3	44	47
<b>TOTAL</b>		12	49	61

Tabla 20. Tabla de contingencia con resultados comparativos entre la detección de ganglios aórticos metastásicos mediante linfadenectomía para-aórtica y TC.

	TC		RM	
	Pélvicos	Aórticos	Pélvicos	Aórticos
Sensibilidad	57,0%	75,0%	67,7%	66,7%
Especificidad	90,0%	89,8%	73,5%	96,2%
VPP	85,0%	64,3%	70,0%	80,0%
VPN	68,3%	93,6%	71,4%	92,6%

Tabla 21. Resultados comparativos entre la TC y la RM.

#### 4.1.3. Concordancia de las pruebas de imagen y la anatomía patológica:

Para comprobar la concordancia entre las pruebas de imagen (TC/RM) y la anatomía patológica, analizamos los casos en los que alguna prueba de imagen detectó algún ganglio positivo y cuando se observaron ganglios positivos en la anatomía patológica.

Al observar la concordancia entre la afectación ganglionar histológica y la obtenida mediante las pruebas de imagen a nivel pélvico vemos que 19 pacientes fueron clasificados erróneamente (Tabla 22). De ellas, 9 pacientes fueron diagnosticadas como ganglios pélvicos positivos cuando en realidad no presentaron afectación ganglionar pélvica (Falsos Positivos), mientras que 10 pacientes fueron diagnosticadas como ganglios pélvicos negativos cuando en realidad presentaron afectación ganglionar pélvica (Falsos Negativos).

Tras analizar la concordancia a nivel para-aórtico encontramos que 9 pacientes fueron clasificados erróneamente (Tabla 23). 6 pacientes fueron diagnosticados como ganglios para-aórticos positivos cuando en realidad no presentaron afectación ganglionar para-aórtica (Falsos Positivos) . Mientras que 3 pacientes fueron diagnosticados como ganglios para-aórticos negativos cuando en realidad presentaron afectación ganglionar para-aórtica (Falsos Negativos).

	Linfática Pélvica Negativa	Linfática Pélvica Positiva	Total
P. Imagen Negativa	26	10	36
P. Imagen Positiva	9	22	31
Total	35	32	67

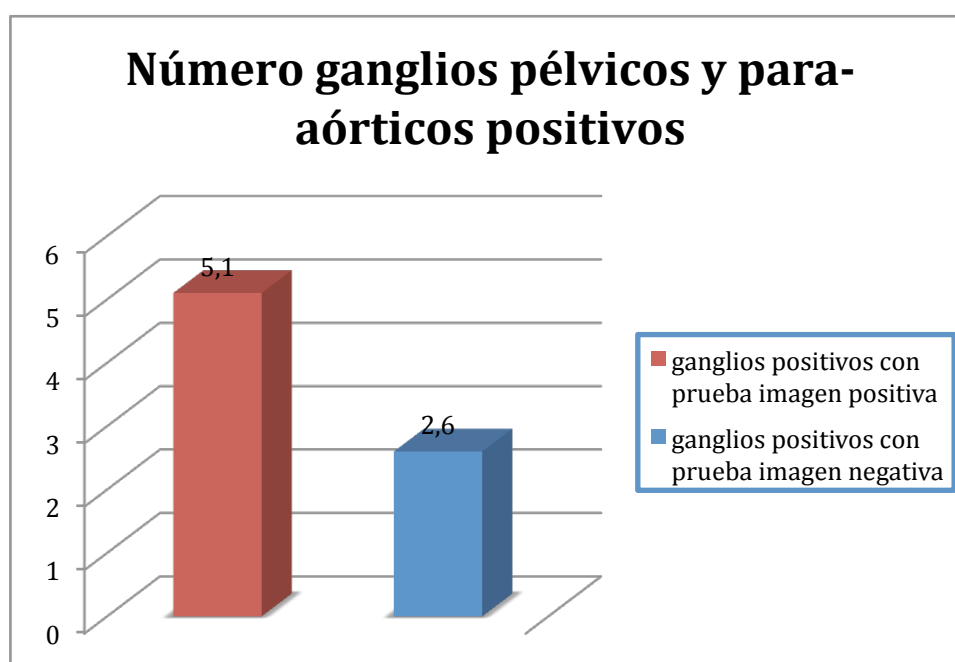
Tabla 22. Concordancia a nivel pélvico imagen vs cirugía.

	Linfa Para-aórtica Negativa	Linfa Para-aórtica Positiva	Total
P. Imagen Negativa	49	3	52
P. Imagen Positiva	6	9	15
Total	55	12	67

**Tabla 23.** Concordancia a nivel para-aórticoo imagen vs cirugía.

Si tenemos en cuenta las 32 pacientes con adenopatías positivas y las comparamos con las pruebas de imagen, vemos como tanto el tamaño ganglionar así como el número de ganglios afectos influye en la detección mediante pruebas de imagen. De manera que en las pacientes con estudio de imagen positivo, el tamaño ganglionar y el número de ganglios afectos fue mayor (Figuras 20 y 21).

Observamos por tanto que la RM y la TC consiguen mejorar su precisión diagnóstica a medida que aumenta el tamaño ganglionar y el número de ganglios afectos ( $p=0,001$ ) para todos los casos.



**Figura 20.** Número de ganglios pélvicos y para-aórticos positivos.

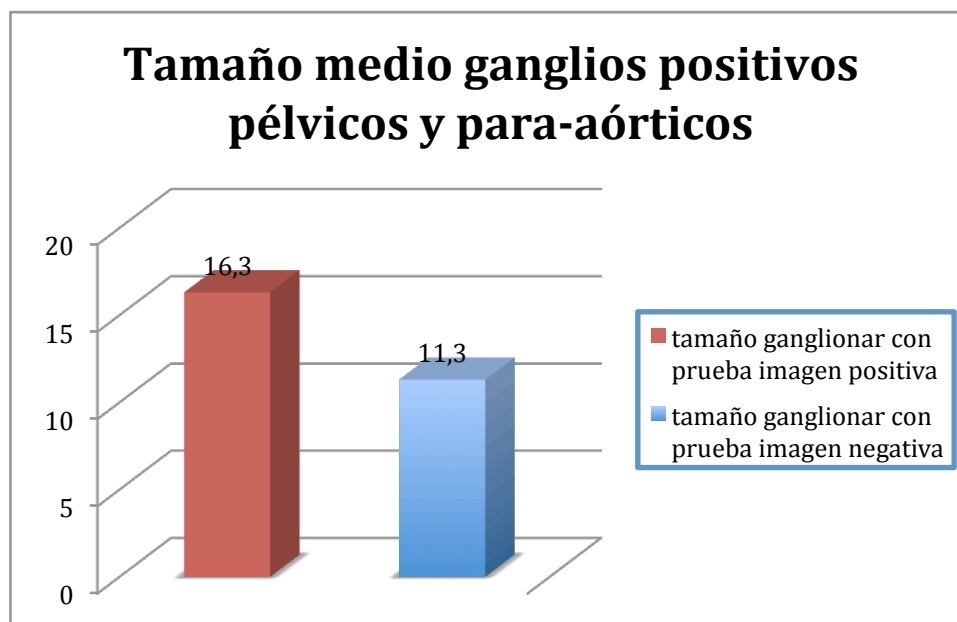


Figura 21. Media y tamaño medio ganglios para-aórticos.

## 5. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA Y TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD

### 5.1. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA

#### 5.1.1 Estudio de supervivencia global:

La mediana de seguimiento fue de 54,6 meses (rango 5,0-122,2).

La supervivencia global a los 3 años es de un 77,2 % y a los 5 años desciende hasta un 67,3 % (Figura 22).

Durante el periodo de seguimiento de 5 años fallecieron 17 pacientes, de las cuales 14 se debieron al cáncer de cuello de útero.

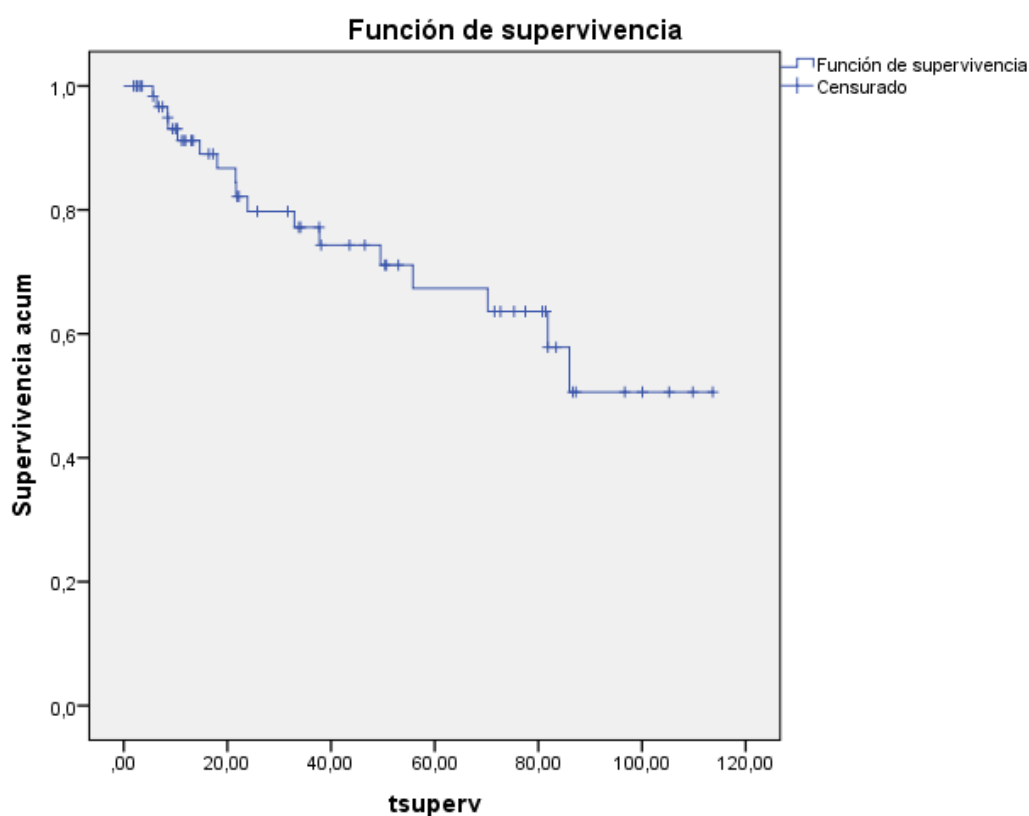


Figura 22. Supervivencia global.



### **5.1.2 Análisis de supervivencia en función de la afectación ganglionar:**

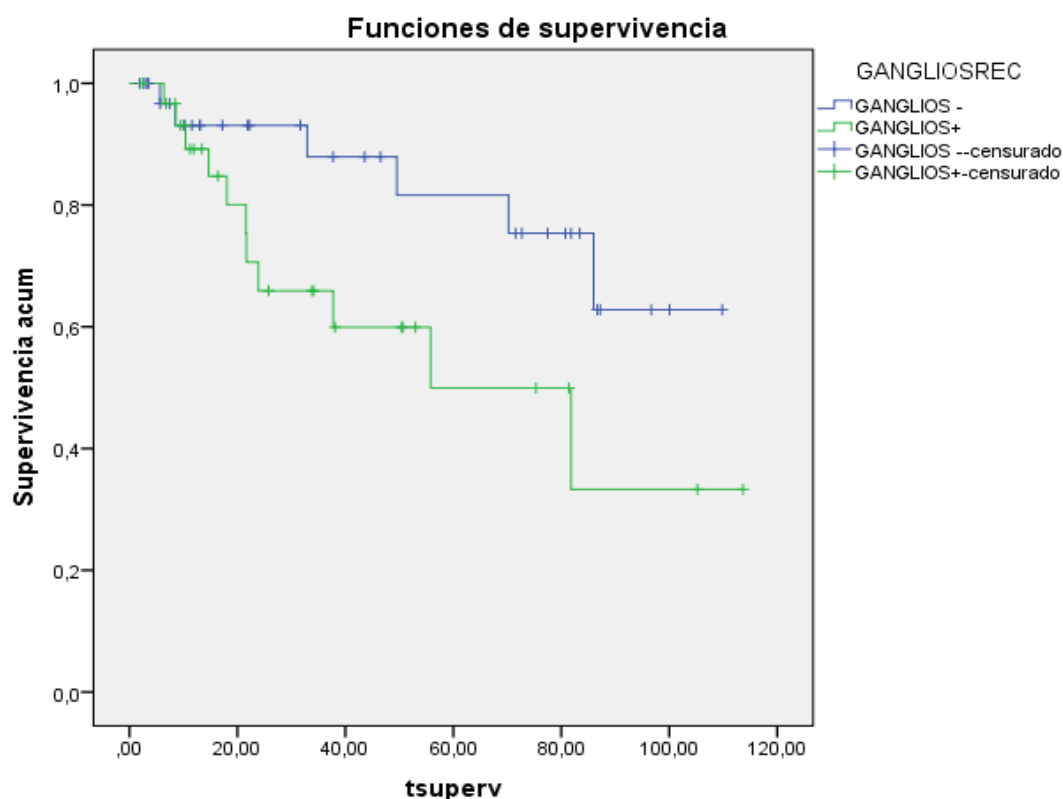
Las pacientes que no presentan afectación ganglionar tienen una supervivencia a los 3 y 5 años del 87,9% y 81,6% respectivamente.

Sin embargo, aquellas pacientes que presentan afectación ganglionar muestran una supervivencia a los 3 y 5 años del 65,9 % y 49,9 % respectivamente (Figura 23).

La afectación ganglionar acorta el tiempo hasta el fallecimiento, con una mediana de 56 meses. Para el grupo de pacientes sin afectación ganglionar no es posible determinar la mediana ya que la supervivencia global no llegó a ser inferior al 50%.

Observamos además una caída relativa de la supervivencia global a cinco años del 39% entre pacientes que no presentan afectación ganglionar y aquellas que la presentan.

Existe una tendencia a la diferencia estadísticamente significativa entre tener afectación metastásica ganglionar y no tenerla ( $p=0,053$ ).



**Figura 23.** Supervivencia en función de la afectación ganglionar.

Resumen del procesamiento de casos				
			Censurado	
Ganglios positivos	Nº total	Nº de eventos	Nº	%
No	35	6	29	82,9%
Sí	32	11	21	65,6%
Global	67	17	50	74,6%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia					
Ganglios positivos	Media				Mediana
	Estimación	Error típico	IC 95%		
			Límite inferior	Límite superior	
No	89,4	7,1	75,4	103,5	.
Sí	64,8	10,0	45,1	84,6	55,8
Global	79,7	6,4	67,0	92,3	.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia			
Ganglios positivos	Mediana		
	Error típico	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
No	.	.	.
Sí	21,1	14,4	97,2
Global	.	.	.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	3,7	1	0,053

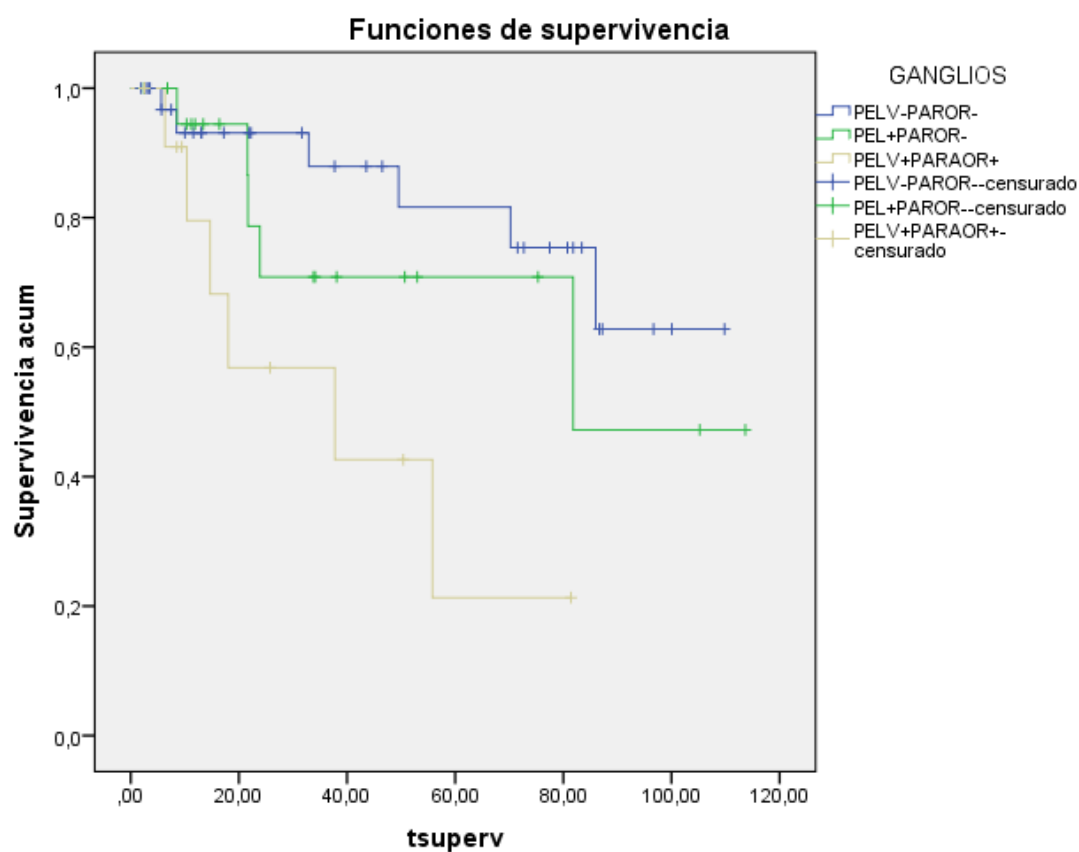
Tabla 24. Supervivencia global en función de la afectación ganglionar

### **5.1.3 Análisis de supervivencia en función de la localización ganglionar:**

Tras agrupar las pacientes en:

- pacientes con ganglios pélvicos y para-aórticos negativos
- pacientes con ganglios pélvicos positivos y para-aórticos negativos
- pacientes con ganglios pélvicos y para-aórticos positivos

Encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia entre las pacientes sin afectación ganglionar y aquellas con afectación ganglionar pélvica +/- para-aórtica ( $p=0,015$ ) (Figura 24).



**Figura 24.** Supervivencia en función de la localización ganglionar.

Resumen del procesamiento de casos				
			Censurado	
Ganglios	Nº total	Nº de eventos	Nº	%
Pélvicos-aórticos-	35	6	29	82,9%
Pélvicos+aórticos-	20	5	15	75,0%
Pélvicos+aórticos+	12	6	6	50,0%
Global	67	17	50	74,6%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia					
Ganglios	Media				Mediana
	Estimación	Error típico	IC 95%		
			Límite inferior	Límite superior	
Pélvicos-aórticos-	89,4	7,1	75,4	103,5	.
Pélvicos+aórticos-	78,7	1,0	55,2	102,3	81,8
Pélvicos+aórticos+	40,1	9,6	21,2	58,9	37,7
Global	79.7	6.5	67.0	92.4	.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia			
Ganglios	Mediana		
	Error típico	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Pélvicos-aórticos-	.	.	.
Pélvicos+aórticos-	.	.	.
Pélvicos+aórticos+	24,2	0,000	85,2
Global	.	.	.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	8,454	2	0,015

Tabal 25. Supervivencia en función de la localización ganglionar.

Existen diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes con ganglios negativos y las que presentan afectación ganglionar a nivel pélvico y para-aórtico ( $p=0,005$ ).

Además existe una tendencia a la significación estadística entre las pacientes que presentan afectación a nivel pélvico y para-aórtico y las pacientes que solamente presentan afectación a nivel pélvico ( $p=0,076$ ).

Sin embargo, no existen diferencia estadísticamente significativas entre las pacientes con ganglios negativos y las pacientes que presentan afectación únicamente a nivel pélvico ( $p=0,380$ ), independientemente del número de ganglios afectados.

La supervivencia a los 5 años de estos grupos es de 81,6 % para el grupo que no presenta afectación ganglionar, 70,8 % para el grupo que presenta únicamente ganglios pélvicos afectados y desciende hasta un 21,3% para el grupo con ganglios pélvicos y para-aórticos positivos.

La mediana de supervivencia para pacientes con ganglios pélvicos afectados es de 82 meses, mientras que pacientes con ganglios pélvicos y para-aórticos afectados presentan una mediana de supervivencia de 38 meses.

#### **5.1.4 Análisis de supervivencia en función del estadio FIGO**

Tras agrupar a las pacientes en dos grupos, pacientes estadio FIGO I-II y pacientes estadio FIGO III-IV, encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia global entre ambos grupos ( $p=0,001$ ).

La supervivencia a 3 y 5 años para las pacientes incluidos en el grupo estadio FIGO I-II es de 82,2 % y 61,6 % respectivamente. Para aquéllas incluidas en el grupo estadio FIGO III-IV es de un 50,0 % y 25,0 % respectivamente (Figura 25).

Sólo es posible estimar la mediana de supervivencia en el grupo estadio FIGO III-IV, situada en 21,6 meses.

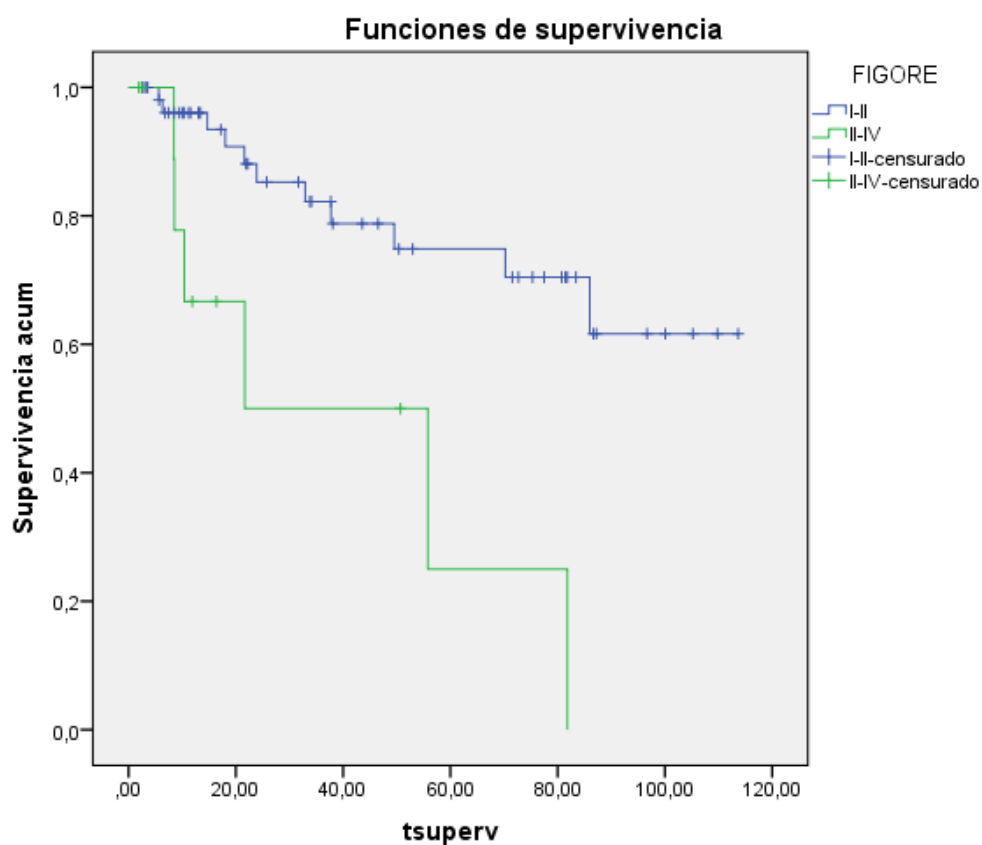


Figura 25. Supervivencia en función del estadio FIGO.

Resumen del procesamiento de casos				
			Censurado	
Estadio FIGO	Nº total	Nº de eventos	Nº	%
I-II	56	11	45	80,4%
III-IV	11	6	5	45,5%
Global	67	17	50	74,6%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia					
Estadio FIGO	Media				Mediana
	Estimación	Error típico	IC 95%		
			Límite inferior	Límite superior	
I-II	87,3	6,6	74,2	100,4	.
III-IV	41,0	12,2	17,1	65,0	21,6
Global	79.7	6,4	67,0	92,3	.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia			
Estadio FIGO	Mediana		
	Error típico	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
I-II	.	.	.
III-IV	20,3	0,0	61,5
Global	.	.	.

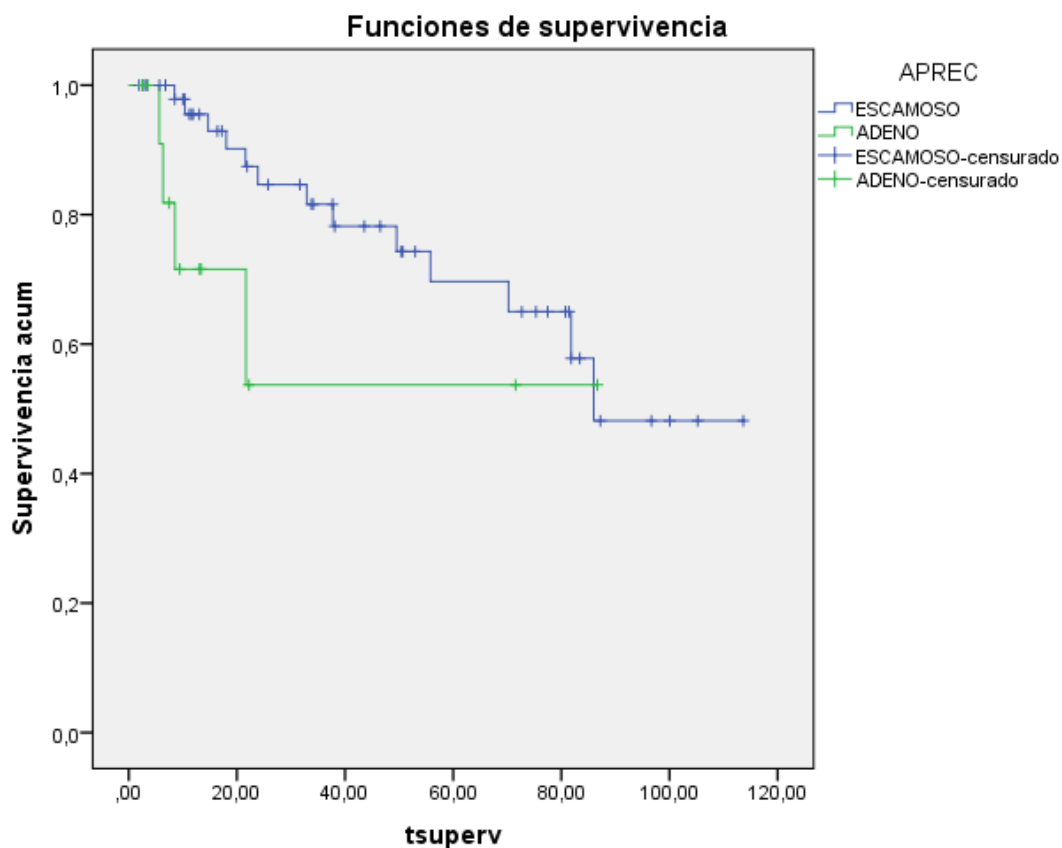
Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	10,3	1	0,001

Tabla 26. Supervivencia en función del estadio FIGO.

#### **5.1.5 Análisis de supervivencia en función del tipo histológico:**

No encontramos diferencias estadísticamente significativas al agrupar a las pacientes en función del tipo histológico; es decir, pacientes con adenocarcinoma vs pacientes con carcinoma escamoso ( $p=0,124$ ).

Las pacientes con carcinoma escamoso presentan una supervivencia a 5 años de 69,7 %, mientras que las pacientes con adenocarcinoma presentan una supervivencia del 53,7 % (Figura 26).



**Figura 26.** Supervivencia en función del tipo histológico.

Resumen del procesamiento de casos				
			Censurado	
Tipo histológico	Nº total	Nº de eventos	Nº	%
Escamoso	52	13	39	75,0%
Adenocarcinoma	13	4	9	69,2%
Global	65	17	48	73,8%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia					
Tipo histológico	Media				Mediana
	Estimación	Error típico	IC 95%		
			Límite inferior	Límite superior	
Escamoso	81,5	6,9	68,0	95,1	86,0
Adenocarcinoma	52,3	13,4	26,0	78,6	.
Global	78,5	6,6	65,5	91,5	86,0



Medias y medianas del tiempo de supervivencia			
Tipo histológico	Mediana		
	Error típico	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Escamoso	.	.	.
Adenocarcinoma	.	.	.
Global	.	.	.

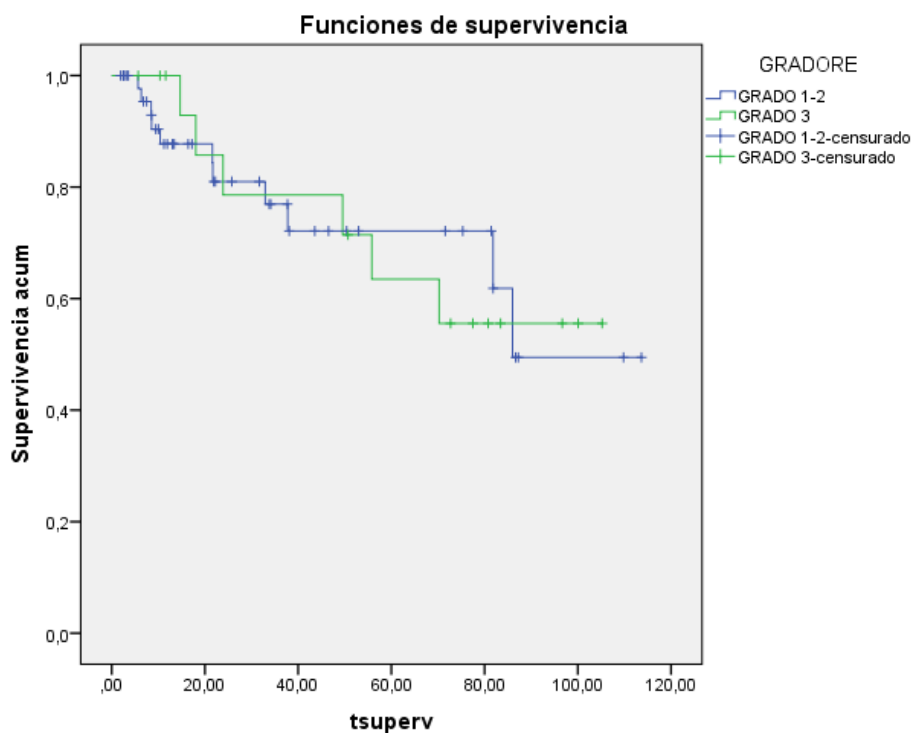
Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	2,3	1	0,124

Tabla 27. Supervivencia en función del tipo histológico.

#### **5.1.5 Análisis de supervivencia en función del grado de diferenciación tumoral**

Tras agrupar a las pacientes en dos grupos: pacientes que presentan grado histológico 1-2 y pacientes que presentan grado 3, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,994$ ) (Figura 27).

La supervivencia a 5 años para las pacientes que presentan grado 1-2 es de 72,1 % y para aquéllas con grado 3 es de 63,3 % .



**Figura 27.** Supervivencia en función del grado de diferenciación tumoral.

Resumen del procesamiento de casos				
			Censurado	
Grado	Nº total	Nº de eventos	Nº	%
1-2	50	11	39	78,0%
3	17	6	11	64,7%
Global	65	17	50	74,6%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia					
Grado	Media				Mediana
	Estimación	Error típico	IC 95%		
			Límite inferior	Límite superior	
1-2	80,8	7,9	65,3	95,1	86,0
3	76,0	9,5	26,0	57,2	.
Global	79,7	6,4	67,0	92,3	.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia			
Grado	Mediana		
	Error típico	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
1-2	.	.	.
3	.	.	.
Global	.	.	.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	0,00	1	0,994

Tabla 28. Supervivencia en función del grado de diferenciación tumoral.

### **5.1.6 Análisis de supervivencia en función de la respuesta al tratamiento primario**

Al analizar la supervivencia en función de la remisión (completa vs parcial), no encontramos diferencias estadísticamente significativas (Figura 28) en función de la respuesta al tratamiento primario con QT-RT ( $p=0,980$ ).

Las pacientes que presentaron respuesta completa tras el tratamiento primario con QT-RT tienen una supervivencia a 5 años de 67,6 %, mientras que las pacientes que presentaron respuesta parcial tienen una supervivencia a 5 años de 71,1 %. Hay que tener en cuenta que todas las pacientes que presentaron respuesta parcial al tratamiento primario fueron sometidas a cirugía de rescate.

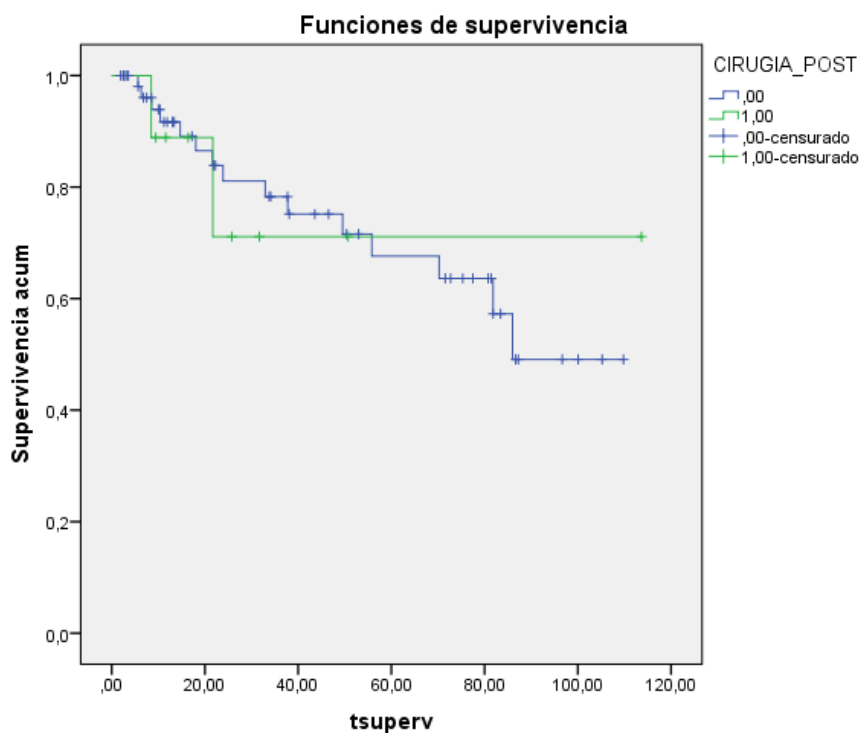


Figura 28. Supervivencia en función de la respuesta al tratamiento primario.

Resumen del procesamiento de casos				
			Censurado	
Respuesta tratamiento	Nº total	Nº de eventos	Nº	%
Completa	58	15	43	74,1%
Parcial	9	2	7	77,8%
Global	67	17	50	74,6%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia					
Respuesta tratamiento	Media				Mediana
	Estimación	Error típico	IC 95%		
			Límite inferior	Límite superior	
Completa	77,7	6,4	65,0	90,4	86,0
Parcial	85,6	17,2	51,8	119,3	.
Global	79,7	6,4	67,0	92,3	.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia			
Respuesta tratamiento	Mediana		
	Error típico	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Completa	.	.	.
Parcial	.	.	.
Global	.	.	.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	0,01	1	0,980

Tabla 29. Supervivencia en función de la respuesta al tratamiento primario.

### **5.1.8 Análisis de supervivencia en función del número de ganglios metastásicos**

Tras agrupar a las pacientes en:

- pacientes con ganglios negativos
- pacientes con 1-2 ganglios positivos
- pacientes con  $\geq 3$  ganglios positivos

Encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que presentan ganglios negativos y los pacientes que presentan  $\geq 3$  ganglios positivos ( $p=0,034$ ).

Sin embargo no existen diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con ganglios negativos y pacientes que presentan solamente 1-2 ganglios positivos ( $p=0,399$ ).

La supervivencia a 5 años para estos grupos es de 81,6 % para las pacientes que presentan ganglios negativos, 71,4 % para las pacientes que presentan 1-2 ganglios positivos y 39,6 % para las pacientes con  $\geq 3$  ganglios afectados (Figura 29).

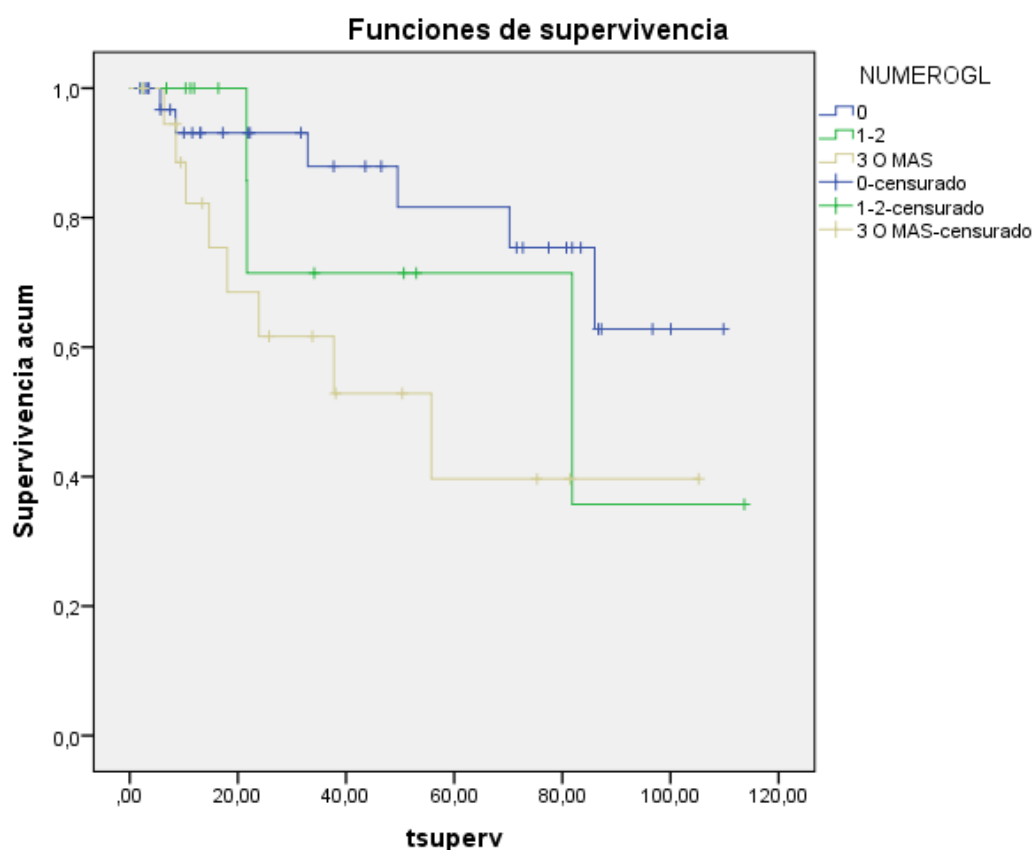


Figura 29. Supervivencia en función del número de ganglios afectados.

Resumen del procesamiento de casos				
			Censurado	
Nº ganglios	Nº total	Nº de eventos	Nº	%
0	35	6	29	82,9%
1-2	13	3	10	76,9%
>3	19	8	11	57,9%
Global	67	17	50	74,6%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia					
Nº ganglios	Media				Mediana
	Estimación	Error típico	IC 95%		
			Límite inferior	Límite superior	
0	89,4	7,1	75,4	103,5	.
1-2	76,0	15,3	46,0	105,9	81,8
>3	57,8	11,4	35,4	80,1	55,8
Global	79,7	6,5	67,0	92,4	.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia			
Nº ganglios	Mediana		
	Error típico	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
0	.	.	.
1-2	44,9	0,0	169,8
>3	22,1	12,5	99,1
Global	.	.	.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	5,032	2	0,081

**Tabla 30.** Supervivencia en función del número de ganglios afectos.

### **5.1.9 Análisis de supervivencia en función del tamaño ganglionar**

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas al agrupar a las pacientes en función del tamaño ganglionar (pacientes con ganglios < 10 mm vs  $\geq$  10 mm) ( $p=0,797$ ).

Obtuvimos una supervivencia a 5 años del 50,0 % en el grupo con ganglios < 10 mm y del 52,1 % en aquellas con ganglios  $\geq$  10 mm (Figura 30).

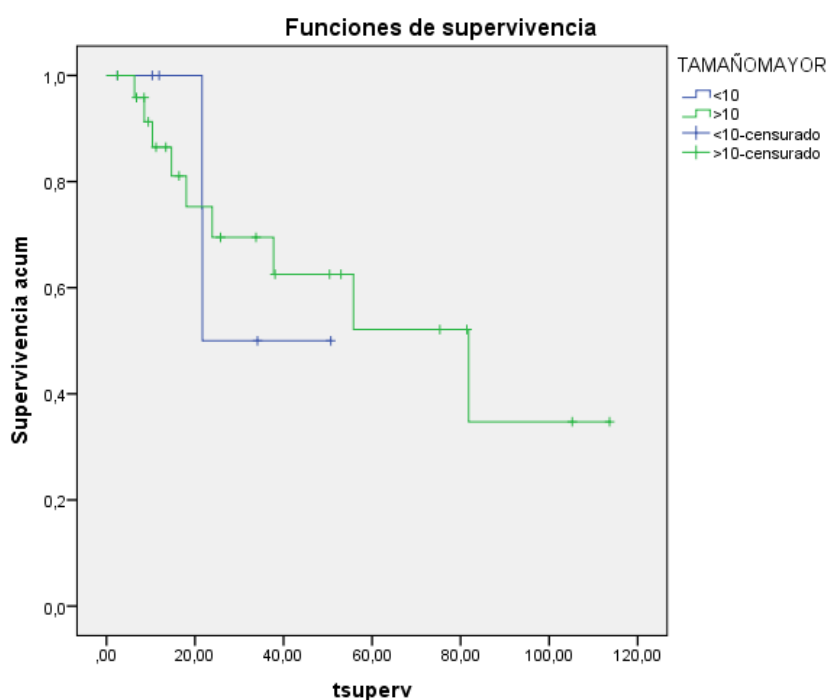


Figura 30. Supervivencia en función del tamaño ganglionar.

Resumen del procesamiento de casos				
			Censurado	
Tamaño ganglionar	Nº total	Nº de eventos	Nº	%
<10	7	2	5	71,4%
≥ 10	25	9	16	64,0%
Global	32	11	21	65,6%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia					
Tamaño ganglionar	Media				Mediana
	Estimación	Error típico	IC 95%		
			Límite inferior	Límite superior	
< 10	36,1	7,2	21,9	50,3	21,6
≥ 10	66,5	10,8	45,2	87,7	81,8
Global	64,8	10,0	45,1	84,6	55,8



Medias y medianas del tiempo de supervivencia			
Nº ganglios	Mediana		
	Error típico	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
< 10	.	.	.
≥ 10	26,6	29,5	134,1
Global	21,1	14,4	97,2

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	0,066	1	0,797

Tabla 31. Supervivencia en función del tamaño ganglionar.

#### **5.1.10 Análisis de supervivencia en función de la afectación extracapsular**

Al analizar la supervivencia en función de la presencia o no de afectación extracapsular en pacientes con ganglios metastáticos, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,877$ ).

Las pacientes que no presentan extensión extracapsular tienen una supervivencia a 5 años de 67,5 %, mientras que las pacientes que presentaron extensión extracapsular tienen una supervivencia a 5 años de 66,7 % (Figura 31).

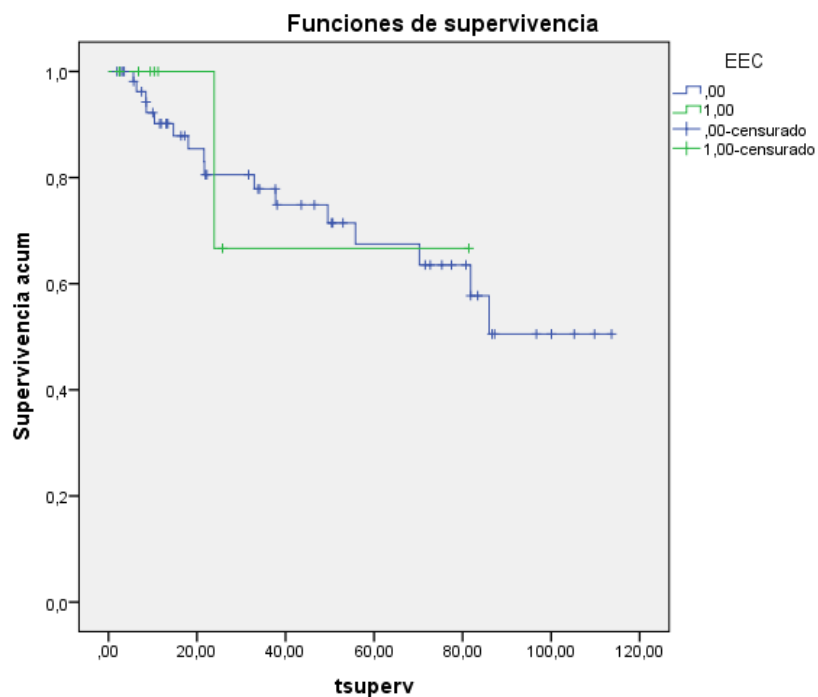


Figura 31. Supervivencia en función de la extensión extracapsular.

Resumen del procesamiento de casos				
Extensión extracapsular	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	%
No	58	16	42	72,4%
Sí	9	1	8	88,9%
Global	67	17	50	74,6%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia					
Extensión extracapsular	Media				Mediana
	Estimación	Error típico	IC 95%		
			Límite inferior	Límite superior	
No	79,6	6,6	66,6	92,7	.
Sí	62,2	15,6	31,5	92,9	.
Global	79,7	6,4	67,0	92,3	.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia			
Extensión extracapsular	Mediana		
	Error típico	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
No	.	.	.
Sí	.	.	.
Global	.	.	.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	0,024	1	0,877

Tabla 32. Supervivencia en función de la extensión extracapsular.

### **5.1.11 Análisis de supervivencia en función del tamaño tumoral**

Tras agrupar a las pacientes en función del tamaño tumoral determinado por pruebas de imagen (TC/RMN) y agruparlas en pacientes con tamaño tumoral  $< 4$  cm y  $\geq 4$  cm, encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia entre ambos grupos ( $p=0,049$ ) (Figura 32).

Las pacientes con tamaño tumoral  $< 4$  cm presentan una supervivencia a 5 años de 84,0 %, mientras que las pacientes con tamaño tumoral  $\geq 4$  cm presentan una supervivencia a 5 años de 58,3 %.

La mediana de supervivencia en el grupo de pacientes con tamaño tumoral  $\geq 4$  cm es de 82 meses.

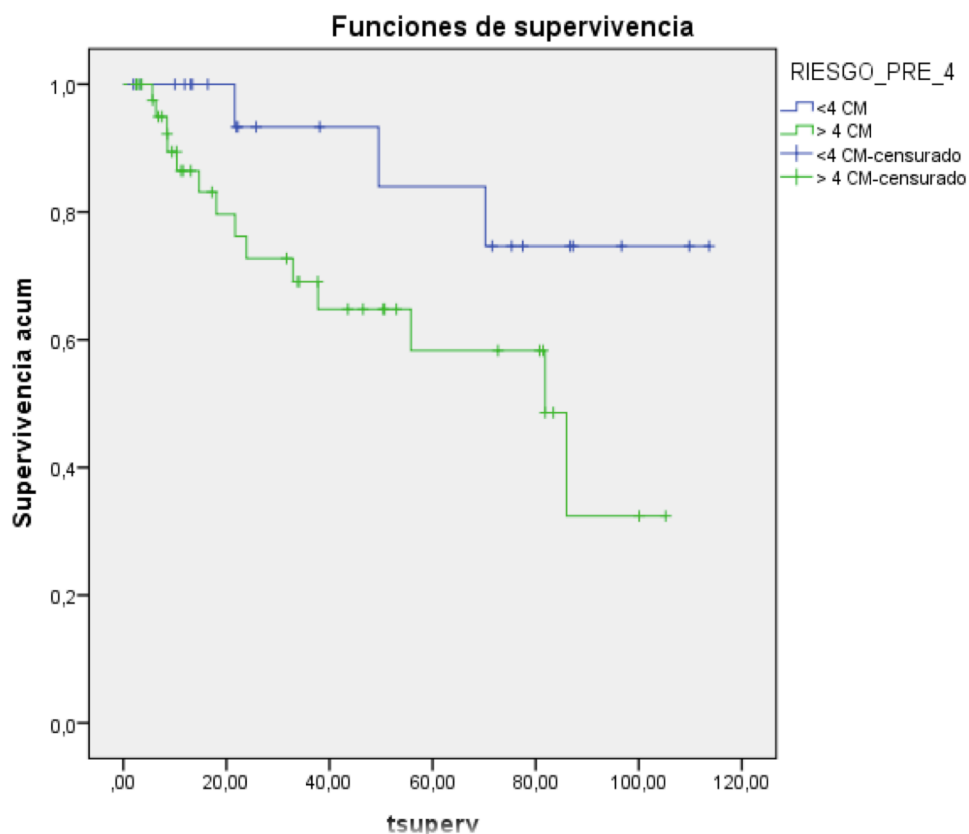


Figura 32. Supervivencia en función del tamaño tumoral.

Resumen del procesamiento de casos				
			Censurado	
Tamaño tumoral	Nº total	Nº de eventos	Nº	%
< 4 cm	23	3	20	87,0%
≥ 4 cm	44	14	30	68,2%
Global	67	17	50	74,6%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia					
Tamaño tumoral	Media				Mediana
	Estimación	Error típico	IC 95%		
			Límite inferior	Límite superior	
< 4 cm	97,5	68,3	81,1	113,8	.
≥ 4 cm	66,2	7,5	51,5	80,8	81,8
Global	79,7	6,4	67,0	92,4	.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia			
Tamaño tumoral	Mediana		
	Error típico	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
< 4 cm	.	.	.
≥ 4 cm	14,2	54,0	109,7
Global	.	.	.

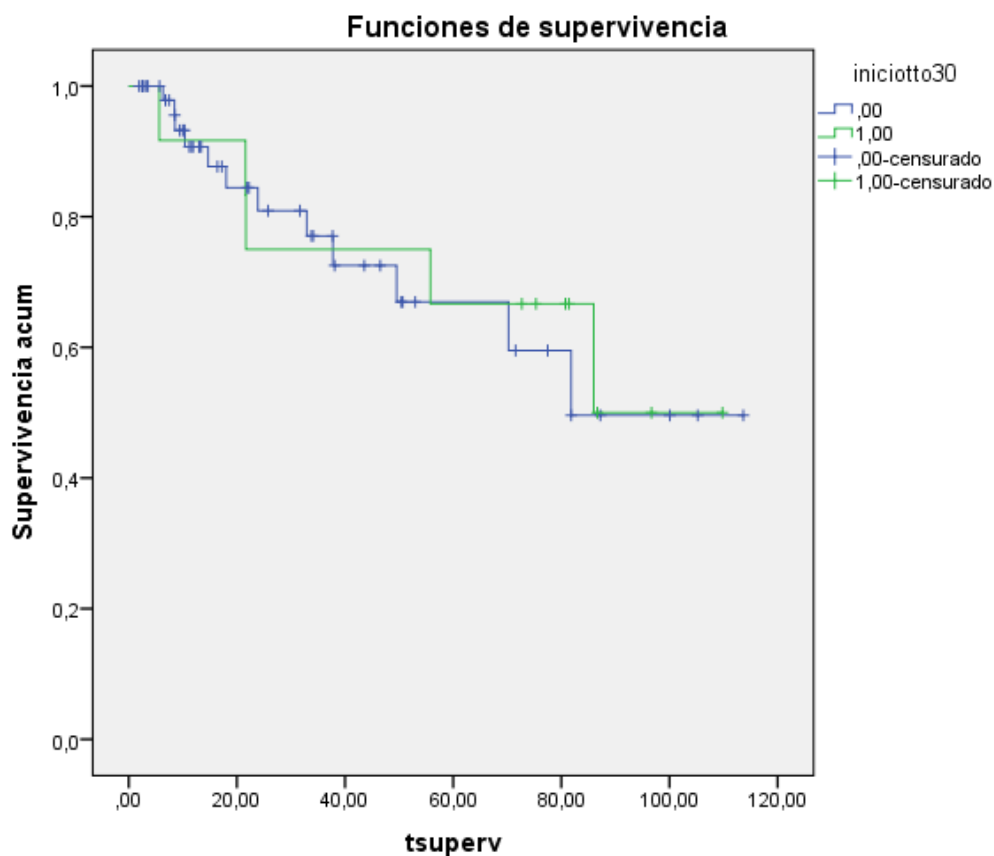
Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	3,874	1	0,049

Tabla 33. Supervivencia en función del tamaño tumoral.

#### **5.1.12 Análisis de supervivencia en función del tiempo entre cirugía de estadificación e inicio del tratamiento con QT-RT**

Para analizar la supervivencia en función del tiempo transcurrido desde la cirugía de estadificación hasta el inicio del tratamiento con QT-RT, agrupamos a las pacientes en dos grupos: pacientes que inician el tratamiento en menos de 30 días vs pacientes que inician el tratamiento en más de 30 días. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,842$ ). (Figura 33).

Obtuvimos una supervivencia a 5 años del 66,9 % en el grupo de pacientes que inician tratamiento en los primeros 30 días tras la cirugía de estadificación y del 66,7 % en aquellas pacientes que inician tratamiento pasados los 30 días de la cirugía de estadificación.



**Figura 33.** Supervivencia en función del tiempo entre cirugía e inicio de tratamiento.

Resumen del procesamiento de casos				
Tiempo cirugía-tratamiento	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	%
< 30 días	54	12	42	77,8%
≥ 30 días	13	5	8	61,5%
Global	67	17	50	74,6%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia					
Tiempo cirugía-tratamiento	Media				Mediana
	Estimación	Error típico	IC 95%		
			Límite inferior	Límite superior	
< 30 días	78,1	8,0	62,3	93,5	81,7
≥ 30 días	77,9	11,5	55,4	100,5	86,0
Global	78.8	6.5	65.9	92.0	86.0

Medias y medianas del tiempo de supervivencia			
Tiempo cirugía-tratamiento	Mediana		
	Error típico	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
< 30 días	.	.	.
≥ 30 días	.	.	.
Global	.	.	.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	0,040	1	0,842

Tabla 34. Supervivencia en función del tiempo entre cirugía e inicio de tratamiento.

### **5.1.13 Análisis de supervivencia en función de la edad de las pacientes:**

Tras agrupar a las pacientes en dos grupos en función de la edad, pacientes con menos de 45 años y pacientes con más de 45 años, encontramos que las pacientes más jóvenes presentan mejor supervivencia, pero no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,156$ ) (Figura 34).

La supervivencia a 5 años para las pacientes con < de 45 años es de 79,1 % y para aquellas con edad ≥ a 45 años es de 62,9 % .

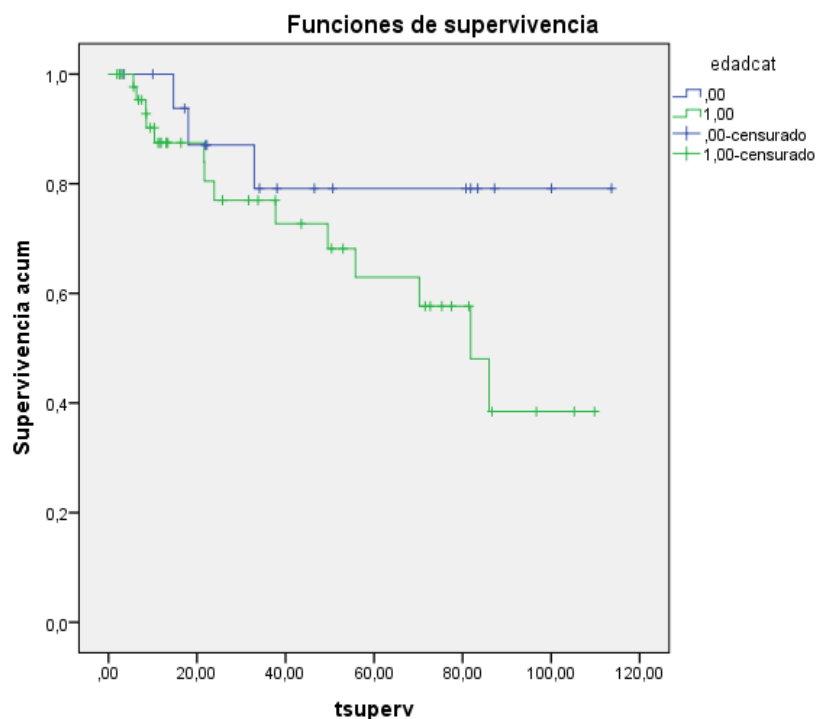


Figura 34. Supervivencia en función de la edad.

Resumen del procesamiento de casos				
			Censurado	
Edad	Nº total	Nº de eventos	Nº	%
< 45 años	19	3	16	84,2%
≥ 45 años	48	14	34	70,8%
Global	67	17	50	74,6%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia					
Edad	Media				Mediana
	Estimación	Error típico	IC 95%		
			Límite inferior	Límite superior	
< 45 años	94,7	9,8	75,4	113,9	.
≥ 45 años	72,2	7,3	57,7	86,6	81,8
Global	79,7	6,5	67,0	92,4	.



Medias y medianas del tiempo de supervivencia			
Edad	Mediana		
	Error típico	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
< 45 años	.	.	.
≥ 45 años	9,9	62,3	101,3
Global	.	.	.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	2,015	1	0,156

Tabla 35. Supervivencia en función de la edad.

## 5.2. ESTUDIO DE TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD

Después del tratamiento primario con QT-RT y el seguimiento posterior de las pacientes, hubo 58 pacientes con remisión completa, 9 pacientes con remisión parcial que precisaron histerectomía abdominal posterior y 17 pacientes con recidiva (Tabla 36).

	Número de pacientes	Porcentaje (%)
<b>Remisión completa</b>	58	86.6 %
<b>Remisión parcial</b>	9	13.4 %
<b>Recidiva</b>	17	25.4 %

Tabla 36. Pacientes con remisión completa vs parcial vs recidiva.

### Manejo de las pacientes con remisión parcial:

- La primera paciente presentó persistencia local (estadio IVA, tipo histológico carcinoma escamoso, con ganglios negativos) y precisó tratamiento con cirugía (histerectomía radical + cistectomía parcial izquierda + reimplantación de uréter izquierdo + exéresis de nódulo lateroaórtico). Presentó posteriormente, a los 8 meses de seguimiento, recidiva a nivel de retroperitoneo para-aórtico, precisando tratamiento paliativo con QT. Falleció por la enfermedad un mes más tarde.
- Tres pacientes con persistencia local precisaron tratamiento con cirugía (histerectomía radical + doble anexectomía). La primera (estadio IIB, tipo histológico adenocarcinoma, con nueve ganglios pélvicos positivos, seis en el lado derecho y tres en el lado izquierdo, y dieciocho ganglios para-aórticos positivos) vive libre de enfermedad tras 12 meses de seguimiento. La segunda (estadio IIIB, tipo histológico carcinoma escamoso, con un ganglio pélvico positivo en el lado derecho y ganglios para-aórticos negativos) vive libre de enfermedad tras 50 meses de seguimiento y la última (estadio IIA2, tipo histológico carcinoma escamoso, con ganglios dos ganglios pélvicos positivos, uno derecho y otro izquierdo y ganglios para-aórticos negativos), vive libre de enfermedad tras 112 meses de seguimiento.

- La quinta paciente con persistencia local (estadio IIB, tipo histológico carcinoma escamoso, con ganglios negativos) precisó también tratamiento con cirugía (histerectomía radical tipo Piver II + doble anexectomía) más BT intraoperatoria. Vive libre de enfermedad tras 13 meses de seguimiento.
- La siguiente paciente con persistencia local (estadio IIB, tipo histológico carcinoma escamoso, con ganglios negativos) requirió tratamiento con cirugía (histerectomía radical + doble anexectomía) más BT intraoperatoria. Vive libre de enfermedad tras 31 meses de seguimiento.
- Otra paciente con persistencia local (estadio IIIB, tipo histológico carcinoma escamoso, con un ganglio pélvico positivo en el lado derecho) precisó tratamiento con cirugía (histerectomía radical + doble anexectomía, con resección de parametrio izquierdo incluyendo trayecto ureteral con posterior reimplantación de uréter a vejiga) más BT intraoperatoria. Vive libre de enfermedad tras 18 meses de seguimiento.
- La siguiente paciente con persistencia local (estadio IIB, tipo histológico carcinoma escamoso, con diecisiete ganglios positivos a nivel pélvico, siete en el lado derecho y diez en el izquierdo, y cuatro ganglios positivos a nivel para-aórtico) requirió tratamiento con cirugía (histerectomía radical + doble anexectomía + resección de nódulo tumoral parauretral izquierdo) más BT intraoperatoria. Presentó posteriormente recidiva en retroperitoneo para-aórtico a los 15 meses de seguimiento, precisando tratamiento con cirugía más QT-RT-BT. Vive libre de enfermedad tras 26 meses de seguimiento.
- La última paciente con persistencia local (estadio IVA, tipo histológico adenocarcinoma, con un ganglio pélvico positivo en el lado izquierdo) precisó tratamiento con cirugía (exenteración pélvica anterior: histerectomía radical con doble anexectomía más cistectomía radical) más BT intraoperatoria. Presentó posteriormente recidiva en pelvis a los 16 meses, requiriendo tratamiento con QT-BT. Falleció por la enfermedad 5 meses después.

**Dentro del grupo de pacientes con recidiva hallamos (Tabla 37):**

- Una paciente (estadio IIB, tipo histológico adenocarcinoma mucinoso de cérvix de tipo intestinal con presencia de células en anillo de sello) con trece ganglios positivos a nivel pélvico (ocho en el lado derecho y cinco en el lado izquierdo) y tres ganglios positivos a nivel para-aórtico, presentó recidiva a nivel cerebral a los 5 meses de seguimiento. Preciso tratamiento con RT. Falleció por la enfermedad a los 6 meses de seguimiento.
- Una paciente (estadio IIB, tipo histológico carcinoma escamoso) con seis ganglios pélvicos positivos (uno en el lado derecho y cinco en el lado izquierdo) y 2 ganglios para-aórticos positivos, presentó recidiva a nivel de retroperitoneo para-aórtico a los 4 meses de seguimiento. Preciso tratamiento con QT. Falleció por la enfermedad a los 14 meses de seguimiento.
- Una paciente (estadio IIIB, tipo histológico carcinoma escamoso) con tres ganglios pélvicos derechos positivos y 6 ganglios para-aórticos positivos, presentó recidiva a nivel hepático a los 5 meses de seguimiento. Requiere tratamiento con QT. Falleció por la enfermedad a los 10 meses de seguimiento.
- Una paciente (estadio IIIB, tipo histológico adenocarcinoma) con seis ganglios pélvicos positivos (tres en el lado derecho y tres en el lado izquierdo), presentó recidiva a nivel pulmonar a los 2 meses de seguimiento precisando tratamiento con QT. Falleció por la enfermedad, presentando una supervivencia de 9 meses.
- Una paciente (estadio IIB, tipo histológico carcinoma escamoso) con ganglios negativos, presentó recidiva ganglionar a nivel de mediastino a los 9 meses de seguimiento, requiriendo tratamiento con QT-RT. Falleció por la enfermedad presentando una supervivencia de 69 meses.
- Una paciente (estadio IIB, tipo histológico carcinoma escamoso) con cuatro ganglios pélvicos positivos (dos en el lado derecho y dos en el lado izquierdo) y tres ganglios para-aórticos positivos, presentó recidiva a nivel de retroperitoneo para-aórtico a los 16 meses de seguimiento. Preciso tratamiento con QT-RT. Falleció por la enfermedad 19 meses después.
- Una paciente (estadio IIB, tipo histológico carcinoma escamoso) con cuatro ganglios pélvicos positivos (tres en el lado derecho y uno en el izquierdo), presentó recidiva a nivel de retroperitoneo para-aórtico a los 32 meses de seguimiento, precisando tratamiento con

cirugía (exéresis de recidiva a nivel ganglionar para-aórtico por laparotomía) más QT-RT. Vive libre de enfermedad tras 34 meses de seguimiento.

-Una paciente (estadio IIIB, tipo histológico carcinoma escamoso) con tres ganglios pélvicos positivos (lado derecho) y 6 ganglios pélvicos para-aórticos positivos, presentó recidiva a nivel de retroperitoneo para-aórtico a los 31 meses de seguimiento, requiriendo tratamiento con QT. Falleció por la enfermedad. La supervivencia fue de 55 meses.

-Una paciente (estadio IIB, tipo histológico carcinoma escamoso) con un ganglio pélvico positivo (lado derecho) presentó recidiva a nivel pulmonar a los 18 meses de seguimiento. Precisó tratamiento con QT. Falleció por la enfermedad presentando una supervivencia de 22 meses.

-Una paciente (estadio IIB, tipo histológico carcinoma escamoso) con cinco ganglios pélvicos positivos (dos en el lado derecho y 3 en el izquierdo) y 8 ganglios para-aórticos positivos, presentó recidiva a nivel pulmonar a los 10 meses de seguimiento. Requirió tratamiento con QT. Falleció por la enfermedad presentando una supervivencia de 18 meses.

-Una paciente (estadio IIB, tipo histológico carcinoma escamoso) con tres ganglios positivos a nivel pélvico (lado derecho) con recidiva a nivel pulmonar a los 13 meses de seguimiento, precisando tratamiento con QT. Falleció por la enfermedad. La supervivencia fue de 23 meses.

-Una paciente (estadio IIB, tipo histológico carcinoma escamoso) con ganglios negativos, presentó recidiva a nivel pulmonar, óseo y cúpula vaginal a los 39 meses, requiriendo tratamiento con QT. Falleció por la enfermedad. La supervivencia fue de 48 meses.

-Una paciente (estadio IIIA, tipo histológico carcinoma escamoso) con un ganglio positivo a nivel pélvico (lado izquierdo), presentó recidiva a nivel de hilio renal (especificada como retroperitoneo para-aórtico) a los 51 meses de seguimiento. Precisó tratamiento con cirugía (nefrectomía radical) más QT. Falleció por la enfermedad, presentando una supervivencia de 81 meses.

-Una paciente (estadio IIB, tipo histológico carcinoma escamoso) con ganglios pélvicos positivos (2 en el lado derecho y 1 en el lado izquierdo) con recidiva a nivel de pelvis a los 53 meses de seguimiento, precisando tratamiento con cirugía (exenteración anterior) más BT intraoperatoria. Vive libre de enfermedad tras 103 meses de seguimiento.

	<b>Lugar Recidiva</b>	<b>Intervalo libre de enfermedad (meses)</b>	<b>Tratamiento Recidiva</b>
<b>1</b>	Cerebro	5	RT
<b>2</b>	Para-aórtico	4	QT
<b>3</b>	Hepático	5	QT
<b>4</b>	Pulmonar	2	QT
<b>5</b>	Mediastino	9	QT-RT
<b>6</b>	Para-aórtico	16	QT-RT
<b>7</b>	Para-aórtico	32	Cirugía + QT-RT
<b>8</b>	Para-aórtico	31	QT
<b>9</b>	Pulmonar	18	QT
<b>10</b>	Pulmonar	10	QT
<b>11</b>	Pulmonar	13	QT
<b>12</b>	Ósea/Cúpula/Pulmón	39	QT
<b>13</b>	Para-aórtico	51	Cirugía + QT
<b>14</b>	Pelvis	53	Cirugía + BT
<b>15</b>	Para-aórtico	8	QT
<b>16</b>	Para-aórtico	15	Cirugía + QT-RT + BT
<b>17</b>	Pelvis	16	QT + BT

Tabla 37. Pacientes con recidiva.

### **5.2.1 Análisis del tiempo libre de enfermedad global**

El análisis del tiempo libre de enfermedad global muestra que el 50% de las pacientes con recidiva la presentarán a los dos años y medio de seguimiento (Figura 35).

Del total de pacientes con remisión parcial o completa, la tasa de recidiva fue de 25,4 %.

La media de meses hasta el evento fue de 19,5 meses con una mediana de 15,1 meses (SD+/- 16.4, rango 1.6-54 meses).

La supervivencia libre de enfermedad a los 3 años fue del 71,4 % y a los 5 años fue del 60,5 %.

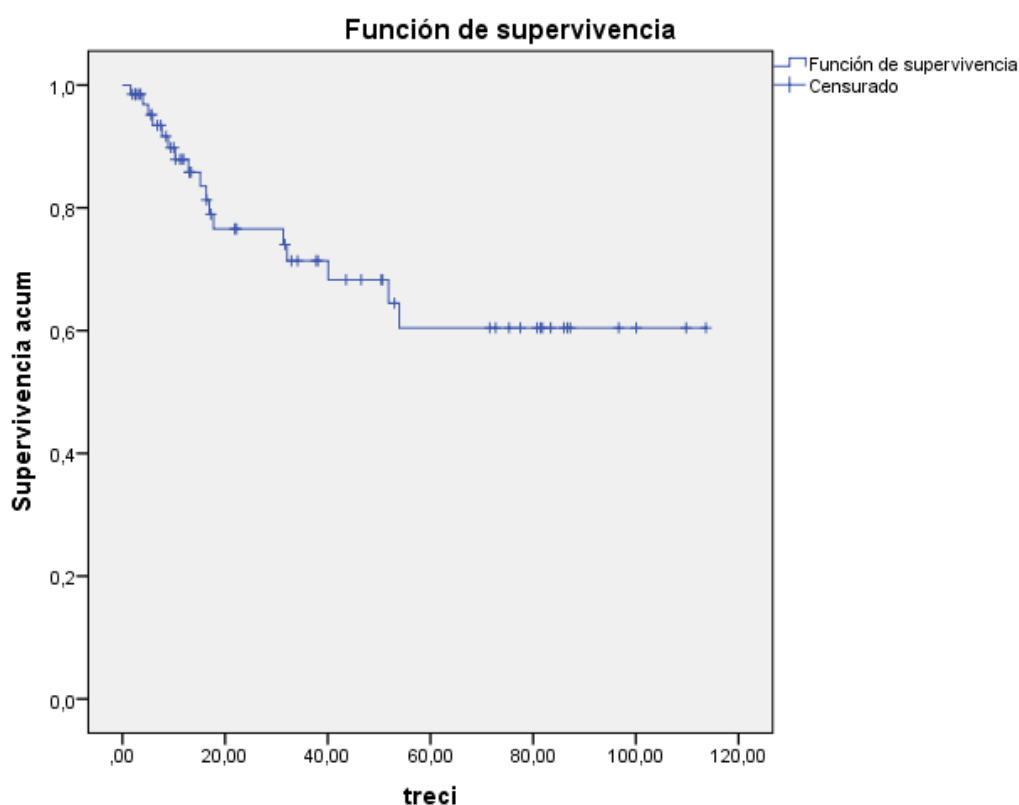


Figura 35. Tiempo libre de enfermedad global.

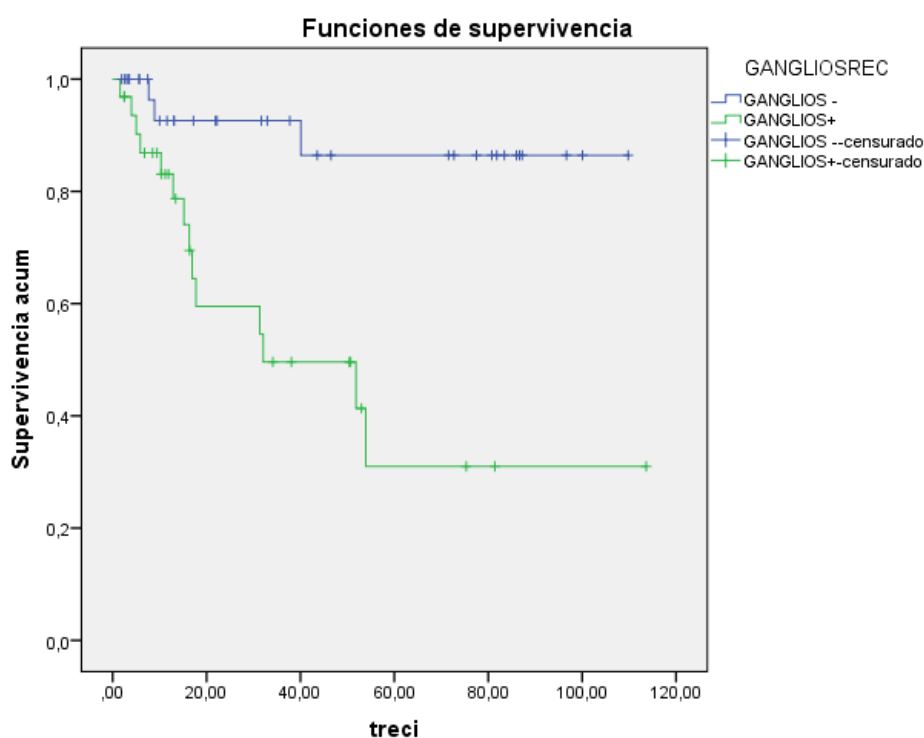
### **5.2.2 Análisis del tiempo libre de enfermedad en función de la afectación ganglionar**

De las 35 pacientes sin afectación ganglionar, 3 (8,6%) presentaron recidiva durante el periodo de seguimiento, mientras que de las 32 pacientes con afectación ganglionar, 14 (43,8%) presentaron recidiva a lo largo del periodo de seguimiento (Figura 36).

La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años para pacientes con ganglios negativos fue del 86,4 %, mientras que las pacientes con ganglios positivos presentaron una supervivencia libre de enfermedad del 31,0 %.

La mediana de supervivencia libre de enfermedad para el grupo de pacientes con afectación ganglionar fue de 32 meses, para el grupo de pacientes sin afectación ganglionar no fue posible calcular la mediana ya que la supervivencia libre de enfermedad no llegó a ser inferior al 50%.

Existen diferencias estadísticamente significativas en el tiempo libre de enfermedad entre las pacientes que presentan afectación metastásica ganglionar y las que no la presentan ( $p=0.001$ ).



**Figura 36.** Tiempo libre de enfermedad en función del estado ganglionar.



Resumen del procesamiento de casos				
			Censurado	
Ganglios positivos	Nº total	Nº de eventos	Nº	%
No	35	3	32	91,4%
Sí	32	14	18	56,2%
Global	67	17	50	74,6%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia					
Ganglios positivos	Media				Mediana
	Estimación	Error típico	IC 95%		
			Límite inferior	Límite superior	
No	98,0	6,4	85,4	110,5	.
Sí	53,0	10,3	32,8	73,0	32,1
Global	78.3	7.0	64.7	92.0	.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia			
Ganglios positivos	Mediana		
	Error típico	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
No	.	.	.
Sí	20,0	0,0	71,3
Global	.	.	.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	11,184	1	0,001

Tabla 38. Tiempo libre de enfermedad en función del estado ganglionar.

### **5.2.3 Análisis del tiempo libre de enfermedad en función de la localización de los ganglios afectados**

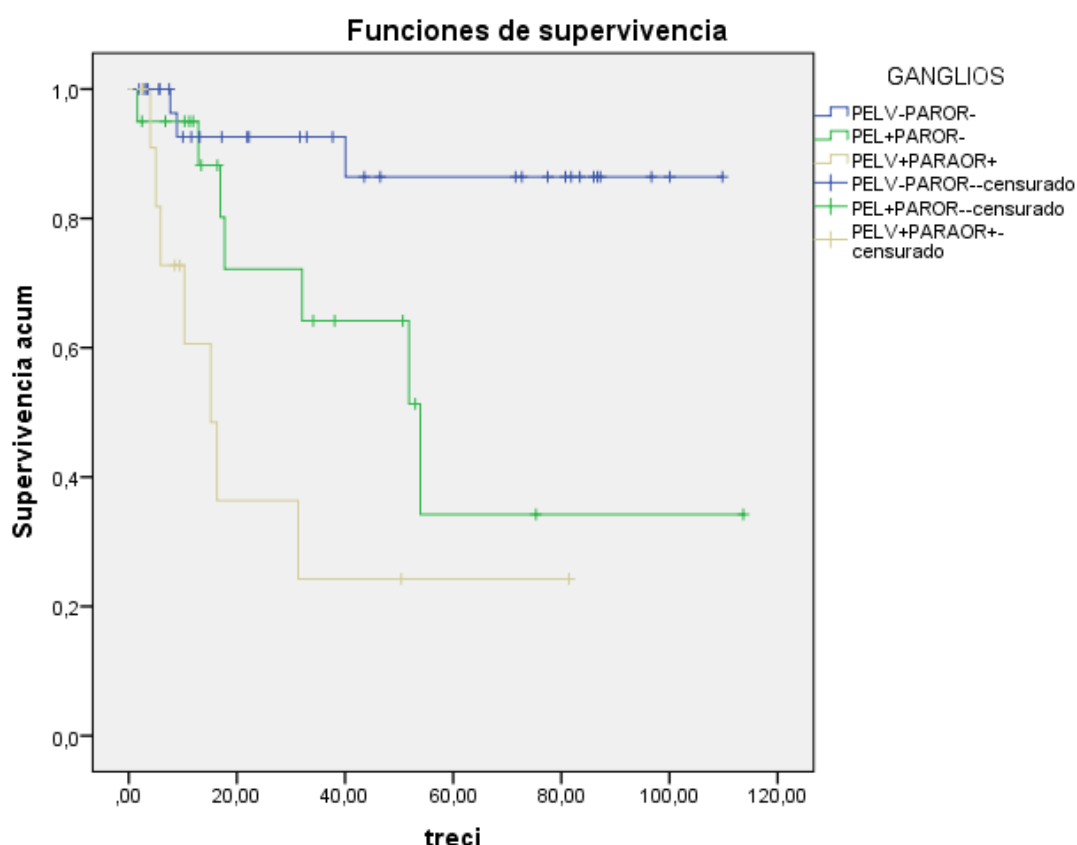
Tras agrupar a las pacientes en:

- pacientes con ganglios pélvicos y para-aórticos negativos
- pacientes con ganglios pélvicos positivos y para-aórticos negativos
- pacientes con ganglios pélvicos y para-aórticos positivos

La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años para pacientes con ganglios negativos fue del 86,4 %, como hemos visto previamente, mientras que las pacientes con ganglios pélvicos positivos y las pacientes con ganglios pélvicos y para-aórticos positivos presentaron una supervivencia libre de enfermedad del 34,2 % y del 24,2 % respectivamente.

Existen diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes con ganglios negativos y las que presentan afectación ganglionar solamente a nivel pélvico ( $p=0,013$ ), o bien a nivel pélvico y para-aórtico ( $p=0,000$ ).

Además existe una tendencia a la significación estadística entre las pacientes que presentan afectación a nivel pélvico y para-aórtico y las pacientes que solamente presentan afectación a nivel pélvico ( $p=0,052$ ) (Figura 37).



**Figura 37.** Tiempo libre de enfermedad en función de la localización ganglionar.

Resumen del procesamiento de casos				
			Censurado	
Ganglios	Nº total	Nº de eventos	Nº	%
Pélvicos-aórticos-	35	3	32	91,4%
Pélvicos+aórticos-	20	7	13	65,0%
Pélvicos+aórticos+	12	7	5	41,7%
Global	67	17	50	74,6%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia					
Ganglios	Media				Mediana
	Estimación	Error típico	IC 95%		
			Límite inferior	Límite superior	
Pélvicos-aórticos-	98,0	6,4	85,4	110,5	.
Pélvicos+aórticos-	61,1	13,1	35,4	86,8	53,8
Pélvicos+aórticos+	30,0	10,1	10,1	49,8	16,2
Global	78,3	6,9	64,7	92,0	.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia			
Ganglios	Mediana		
	Error típico	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Pélvicos-aórticos-	.	.	.
Pélvicos+aórticos-	12,7	29,0	78,8
Pélvicos+aórticos+	4,1	7,1	23,3
Global	.	.	.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	17,792	2	0,000

Tabla 39. Tiempo libre de enfermedad en función de la localización ganglionar.

#### **5.2.4 Análisis del tiempo libre de enfermedad en función estadio FIGO**

Tras agrupar a las pacientes en dos grupos, pacientes estadio FIGO I-II y pacientes estadio FIGO III-IV, encontramos que la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años para pacientes estadio FIGO I-II fue del 69,4 %, mientras que las pacientes con estadio FIGO III-IV presentaron una supervivencia libre de enfermedad del 34,1 %.

Existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tiempo libre de enfermedad entre ambos grupos ( $p=0,001$ ) (Figura 38).

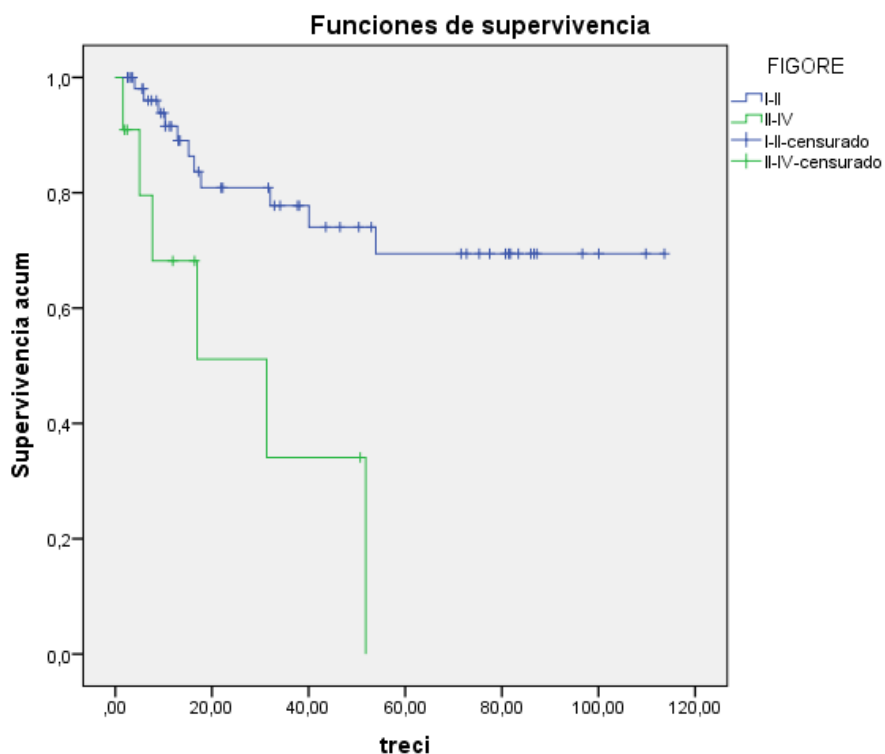


Figura 38. Tiempo libre de enfermedad en función del estadio FIGO.

Resumen del procesamiento de casos				
			Censurado	
Estadio FIGO	Nº total	Nº de eventos	Nº	%
I-II	56	11	45	80,4%
III-IV	11	6	5	45,5%
Global	67	17	50	74,6%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia					
Estadio FIGO	Media				Mediana
	Estimación	Error típico	IC 95%		
			Límite inferior	Límite superior	
I-II	86,2	7,1	72,2	100,1	.
III-IV	27,4	7,8	12,2	42,8	31,3
Global	78.3	6.9	64.6	91.9	.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia			
Estadio FIGO	Mediana		
	Error típico	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
I-II	.	.	.
III-IV	12,9	5,9	56,7
Global	.	.	.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	10,581	1	0,001

Tabla 40. Tiempo libre de enfermedad en función del estadio FIGO.

#### **5.2.5 Análisis del tiempo libre de enfermedad en función del tipo histológico**

No encontramos diferencias estadísticamente significativas al agrupar a las pacientes en función del tipo histológico (adenocarcinoma vs carcinoma escamoso) ( $p=0.554$ ) (Figura 39). Presentando una supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 59,4 % en el grupo de pacientes con carcinoma escamoso y del 61,5 % en aquellas con adenocarcinoma.

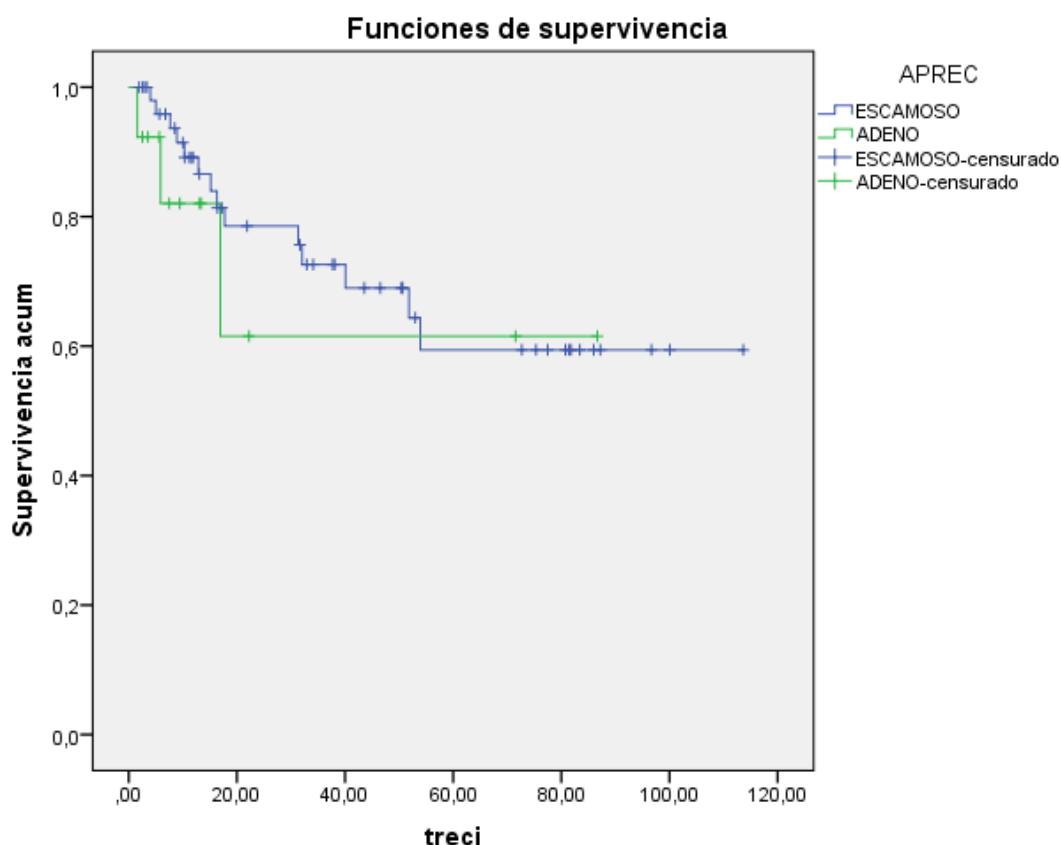


Figura 39. Tiempo libre de enfermedad en función del tipo histológico.

Resumen del procesamiento de casos				
Tipo histológico	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	%
Escamoso	52	14	38	73,1%
Adenocarcinoma	13	3	10	76,9%
Global	65	17	48	73,8%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia					
Tipo histológico	Media				Mediana
	Estimación	Error típico	IC 95%		
			Límite inferior	Límite superior	
Escamoso	78,4	7,5	63,5	93,2	.
Adenocarcinoma	57,5	14,5	29,0	86,0	.
Global	77,3	7,1	65,5	91,3	.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia			
Tipo histológico	Mediana		
	Error típico	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Escamoso	.	.	.
Adenocarcinoma	.	.	.
Global	.	.	.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	0,351	1	0,554

Tabla 41. Tiempo libre de enfermedad en función del tipo histológico.

#### **5.2.6 Análisis del tiempo libre de enfermedad en función del grado de diferenciación tumoral.**

Tras agrupar a los pacientes en pacientes que presentan grado histológico 1-2 y pacientes que presentan grado 3, encontramos que la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 66,6 %, y del 50,8 % respectivamente para cada grupo.

No existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,350$ ) (Figura 40).

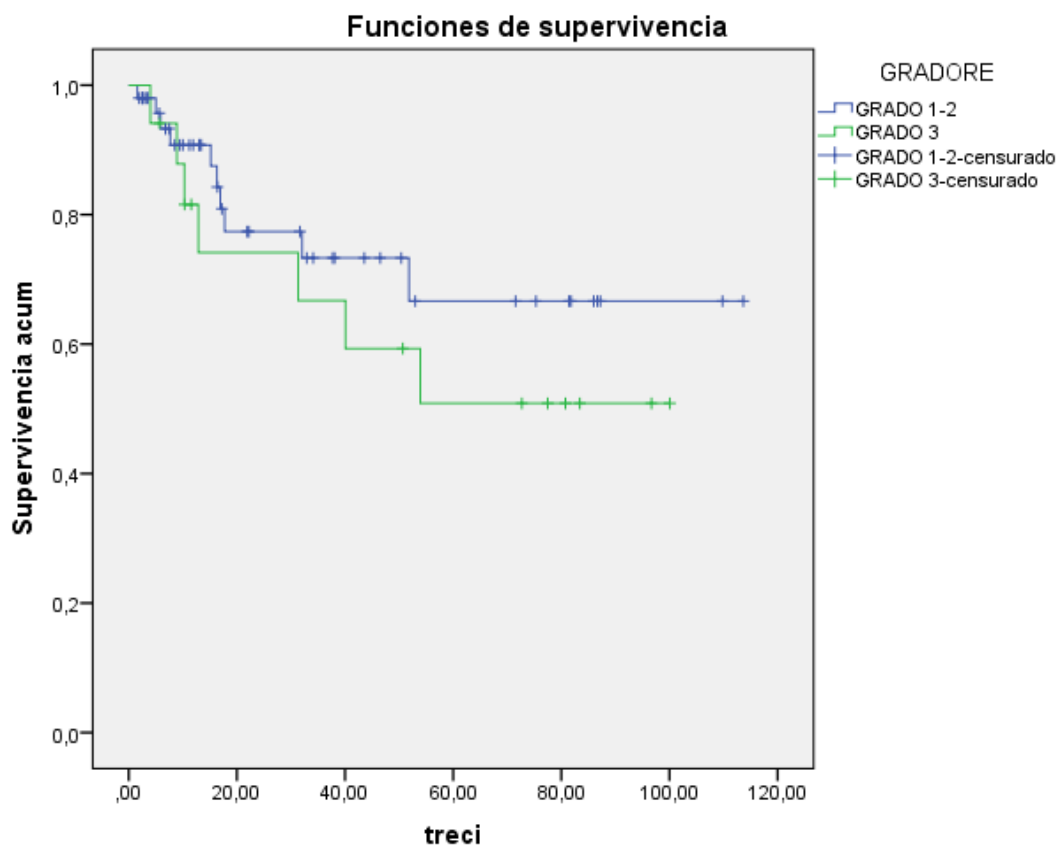


Figura 40. Tiempo libre de enfermedad en función del grado de diferenciación tumoral

Resumen del procesamiento de casos				
			Censurado	
Grado	Nº total	Nº de eventos	Nº	%
1-2	50	10	40	80,0%
3	17	7	10	58,8%
Global	67	17	50	74,6%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia					
Grado	Media				Mediana
	Estimación	Error típico	IC 95%		
			Límite inferior	Límite superior	
1-2	83,2	8,2	67,0	99,4	.
3	63,1	10,4	42,6	83,6	.
Global	78.3	6.9	64.6	91.9	.



Medias y medianas del tiempo de supervivencia			
Grado	Mediana		
	Error típico	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
1-2	.	.	.
3	.	.	.
Global	.	.	.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	0,871	1	0,350

Tabla 42. Tiempo libre de enfermedad en función del grado de diferenciación tumoral

### **5.2.7 Análisis del tiempo libre de enfermedad en función del tamaño tumoral**

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tiempo libre de enfermedad en pacientes con tamaño tumoral  $< 4$  cm y aquellas con tamaño tumoral  $\geq 4$  cm ( $p=0,206$ ) (Figura 41).

Las pacientes con tamaño tumoral  $< 4$  cm presentan una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 72,8 %, mientras que las pacientes con tamaño tumoral  $\geq 4$  cm presentan una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 52,2 %.

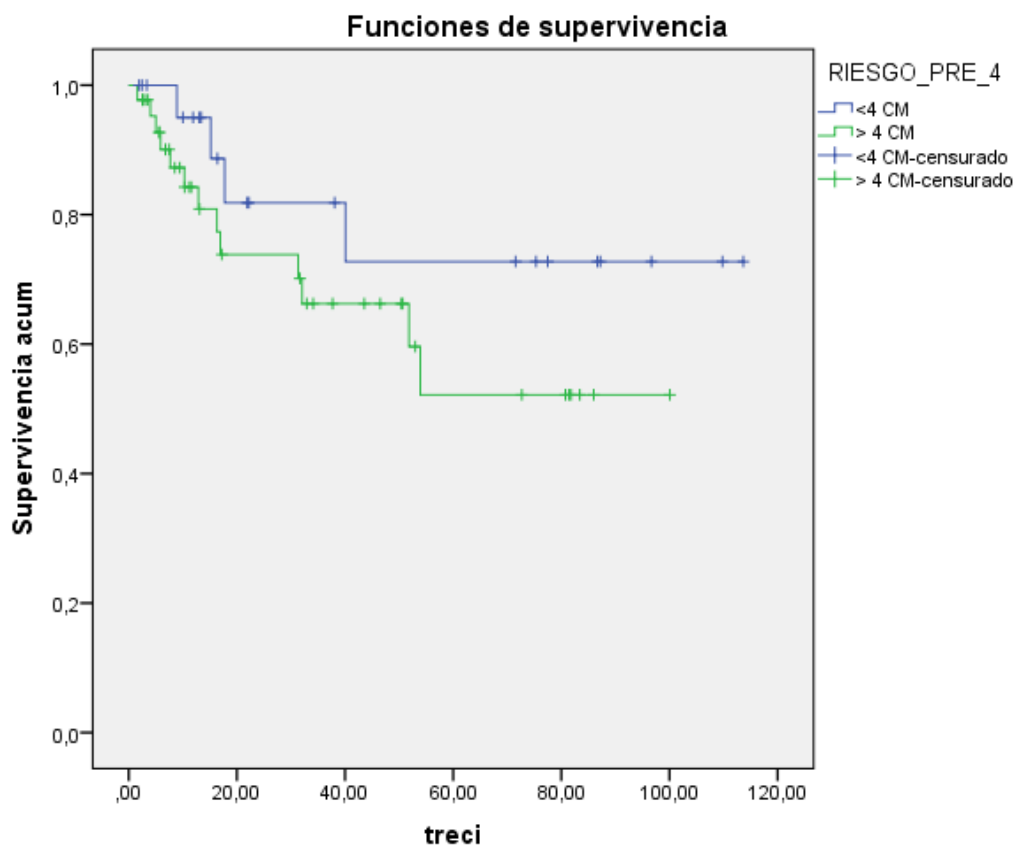


Figura 41. Tiempo libre de enfermedad en función del tamaño tumoral.

Resumen del procesamiento de casos				
			Censurado	
Tamaño tumoral	Nº total	Nº de eventos	Nº	%
< 4 cm	23	4	19	82,6%
≥ 4 cm	44	13	31	70,5%
Global	67	17	50	74,6%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia					
Tamaño tumoral	Media				Mediana
	Estimación	Error típico	IC 95%		
			Límite inferior	Límite superior	
< 4 cm	88,9	10,7	67,8	110,0	.
≥ 4 cm	64,6	7,6	49,6	79,5	.
Global	78.3	6.9	64.6	91.9	.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia			
Tamaño tumoral	Mediana		
	Error típico	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
< 4 cm	.	.	.
≥ 4 cm	.	.	.
Global	.	.	.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	1,600	1	0,206

Tabla 43. Tiempo libre de enfermedad en función del tamaño tumoral.

#### **5.2.8 Análisis del tiempo libre de enfermedad en función del número de ganglios afectados**

Existen diferencias estadísticamente significativas entre pacientes que no presentan afectación ganglionar y pacientes que presentan  $\geq 3$  ganglios afectados ( $p=0,000$ ).

Sin embargo no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con ganglios negativos y aquellas que únicamente presentan 1-2 ganglios afectados ( $p=0,148$ ).

Además existe una tendencia a la significación estadística entre pacientes que solamente presenta 1-2 ganglios afectados con respecto a aquellos que presentan  $\geq 3$  ganglios afectados ( $p=0,088$ ) (Figura 42).

La supervivencia libre de enfermedad a 5 años para estos grupos es de 86,4 % para las pacientes que presentan ganglios negativos, 47,6 % para las pacientes que presentan 1-2 ganglios positivos y 24,1 % para las pacientes con  $\geq 3$  ganglios afectados.

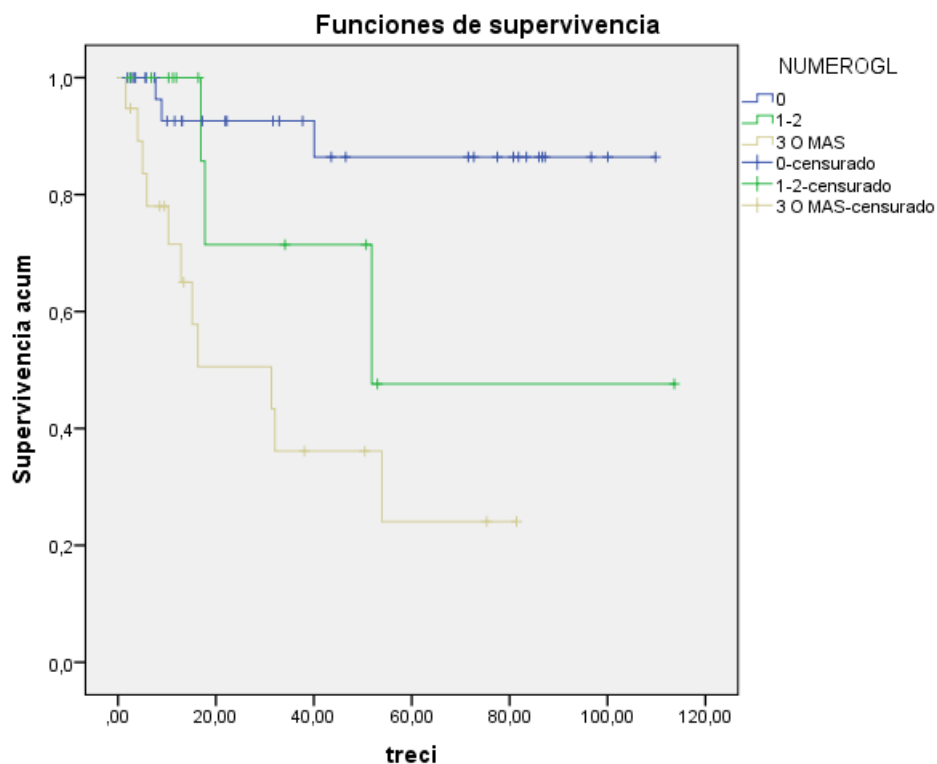


Figura 42. Tiempo libre de enfermedad en función del número de ganglios afectados.

Resumen del procesamiento de casos				
			Censurado	
Nº ganglios	Nº total	Nº de eventos	Nº	%
0	35	3	32	91,4%
1-2	13	3	10	76,9%
>3	19	11	8	42,1%
Global	67	17	50	74,6%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia					
Nº ganglios	Media				Mediana
	Estimación	Error típico	IC 95%		
			Límite inferior	Límite superior	
0	97,9	6,4	85,4	110,5	.
1-2	71,4	17,6	36,8	106,0	51,8
>3	35,4	7,8	19,9	50,7	31,3
Global	78,3	6,9	64,6	91,9	.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia			
Nº ganglios	Mediana		
	Error típico	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
0	.	.	.
1-2	.	.	.
>3	14,3	3,2	59,5
Global	.	.	.

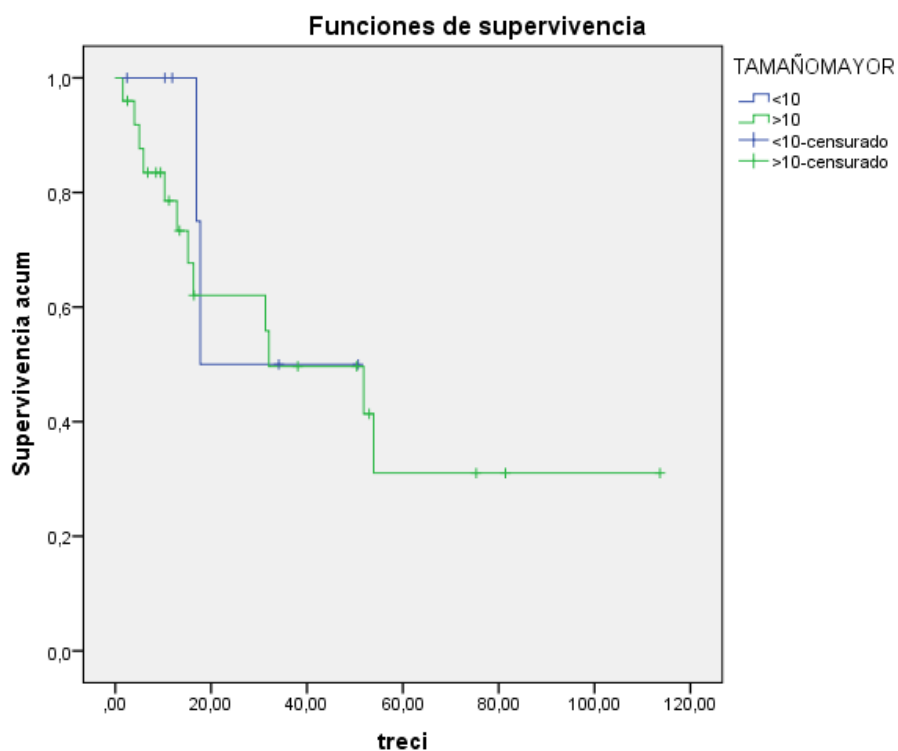
Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	17,094	2	0,000

Tabla 44. Tiempo libre de enfermedad en función del número de ganglios afectados.

#### **5.2.9 Análisis del tiempo libre de enfermedad en función tamaño ganglionar**

No existen diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con ganglios metastáticos < 10mm y aquellas que presentan adenopatías afectas  $\geq 10$  mm ( $p=0,635$ ) (Figura 43).

Obtuvimos una supervivencia a 5 años del 50,0 % en el grupo con ganglios < 10 mm y del 31,0 % en aquellas con ganglios  $\geq 10$  mm .



**Figura 43.** Tiempo libre de enfermedad en función del tamaño ganglionar.

Resumen del procesamiento de casos				
			Censurado	
Tamaño ganglionar	Nº total	Nº de eventos	Nº	%
<10	7	2	5	71,4%
≥ 10	25	12	13	52,0%
Global	32	14	18	56,2%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia					
Tamaño ganglionar	Media				Mediana
	Estimación	Error típico	IC 95%		
			Límite inferior	Límite superior	
< 10	34,0	8,3	17,7	50,3	17,7
≥ 10	52,7	10,9	31,3	74,0	32,0
Global	52,9	10,2	32,8	73,0	32,0

Medias y medianas del tiempo de supervivencia			
Nº ganglios	Mediana		
	Error típico	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
< 10	.	.	.
≥ 10	16,5	0,0	64,5
Global	20,0	0,0	71,2

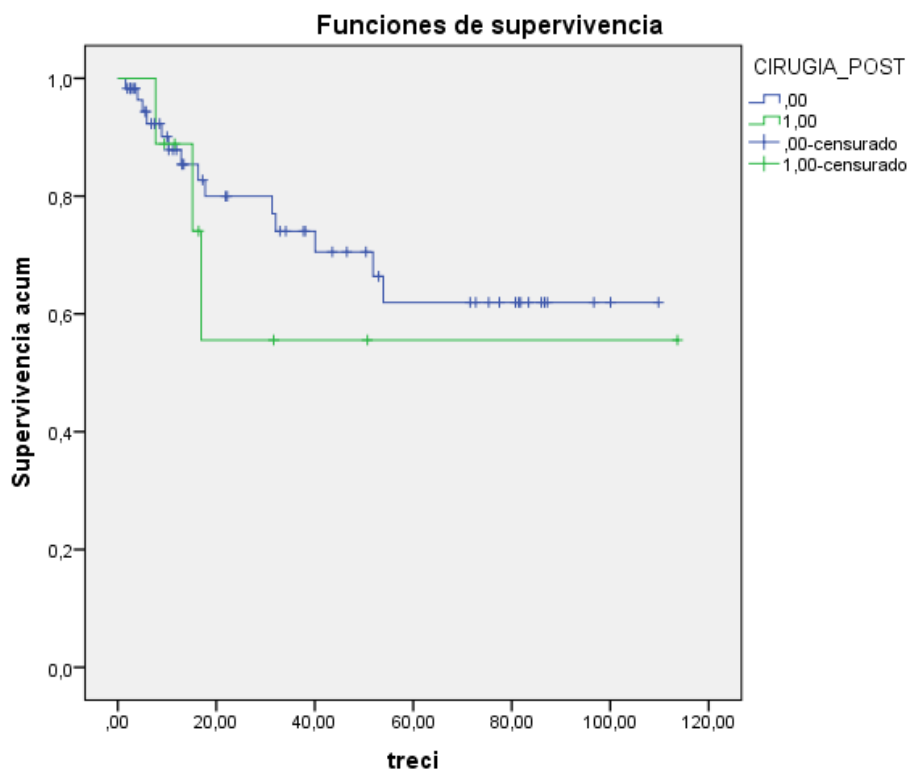
Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	0,226	1	0,635

Tabla 45. Tiempo libre de enfermedad en función del tamaño ganglionar.

#### **5.2.10 Análisis del tiempo libre de enfermedad en función de la respuesta al tratamiento primario**

Al analizar el tiempo libre de enfermedad en función de la remisión (completa vs parcial) tras el tratamiento primario con QT-RT, no encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,507$ ) entre ambos grupos (Figura 44).

Las pacientes que presentaron respuesta completa tras el tratamiento primario con QT-RT tienen una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 62,0 %, mientras que las pacientes que presentaron respuesta parcial tienen una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 55,6 %.



**Figura 44.** Tiempo libre de enfermedad en función de la respuesta al tratamiento primario.

Resumen del procesamiento de casos				
Respuesta tratamiento	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	%
Completa	58	14	44	75,9%
Parcial	9	3	6	66,7%
Global	67	17	50	74,6%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia					
Respuesta tratamiento	Media				Mediana
	Estimación	Error típico	IC 95%		
			Límite inferior	Límite superior	
Completa	77,8	7,0	64,1	91,5	.
Parcial	69,4	19,8	30,4	108,3	.
Global	78,3	6,9	64,6	91,9	.



Medias y medianas del tiempo de supervivencia			
Respuesta tratamiento	Mediana		
	Error típico	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Completa	.	.	.
Parcial	.	.	.
Global	.	.	.

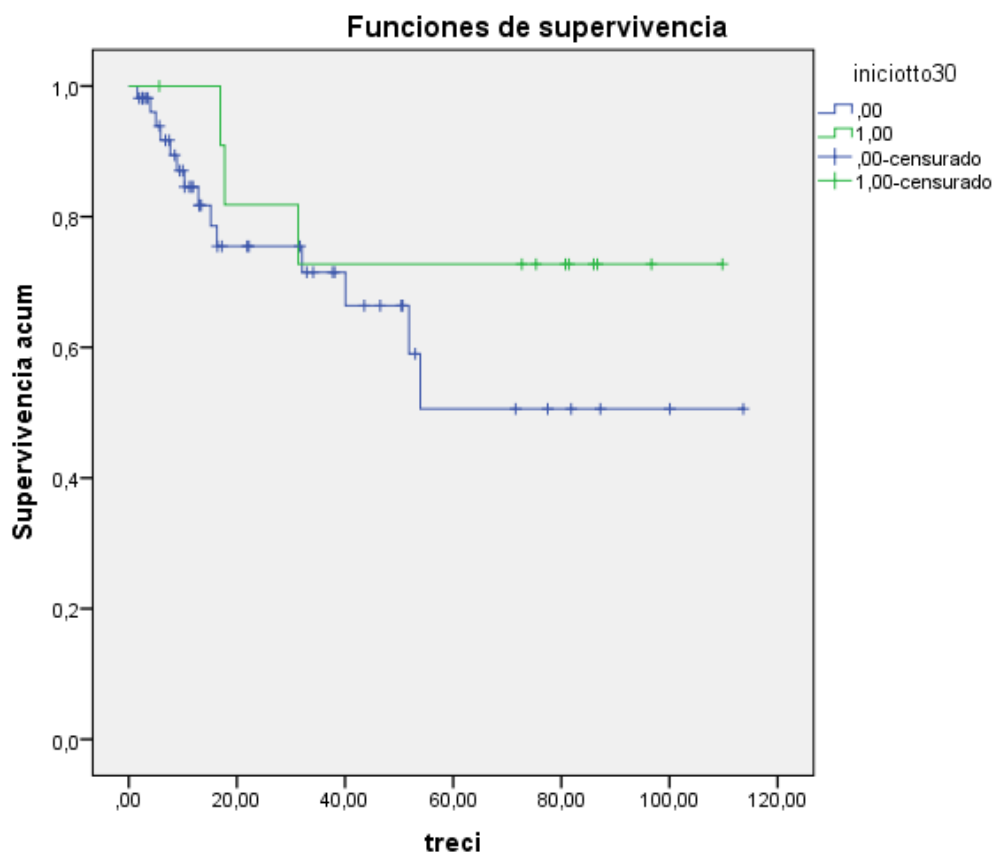
Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	0,440	1	0,507

Tabla 46. Tiempo libre de enfermedad en función de la respuesta al tratamiento primario.

#### **5.2.11 Análisis de tiempo libre de enfermedad en función del tiempo entre cirugía de estadificación e inicio del tratamiento con QT-RT**

Para analizar el tiempo libre de enfermedad en función del tiempo transcurrido desde la cirugía de estadificación hasta el inicio del tratamiento con QT-RT, agrupamos a las pacientes en dos grupos: pacientes que inician el tratamiento en menos de 30 días y pacientes que inician el tratamiento a los 30 días o más. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,842$ ) (Figura 45).

Obtuvimos un tiempo libre de enfermedad a 5 años del 50,6 % en el grupo de pacientes que inician tratamiento en los primeros 30 días tras la cirugía de estadificación y del 72,7 % en aquellas pacientes que inician tratamiento pasados los 30 días de la cirugía de estadificación.



**Figura 45.** Tiempo libre de enfermedad en función del tiempo entre cirugía y tratamiento.

Resumen del procesamiento de casos				
Tiempo cirugía-tratamiento	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	%
< 30 días	54	14	40	74,1%
≥ 30 días	13	3	10	77,0%
Global	67	17	50	74,6%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia					
Tiempo cirugía-tratamiento	Media				Mediana
	Estimación	Error típico	IC 95%		
			Límite inferior	Límite superior	
< 30 días	63,1	10,6	42,3	3,5	.
≥ 30 días	82,1	8,6	65,2	99,0	.
Global	77.3	7.1	63.4	91.3	.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia			
Tiempo cirugía-tratamiento	Mediana		
	Error típico	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
< 30 días	.	.	.
≥ 30 días	.	.	.
Global	.	.	.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	1,144	1	0,285

Tabla 47. Tiempo libre de enfermedad en función del tiempo entre cirugía y tratamiento.

#### **5.1.12 Análisis de tiempo libre de enfermedad en función de la edad de las pacientes:**

Tras agrupar a las pacientes en dos grupos en función de la edad, pacientes con menos de 45 años y pacientes con edad mayor o igual a 45 años, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,05$ ).

En la Figura se observa que las pacientes con mayor edad presentan menor tiempo libre de enfermedad (Figura 46). Las pacientes que menores de 45 años presentan una supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 87,8 %, mientras que las pacientes con edad mayor o igual a 45 años tienen una supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 48,3 %.

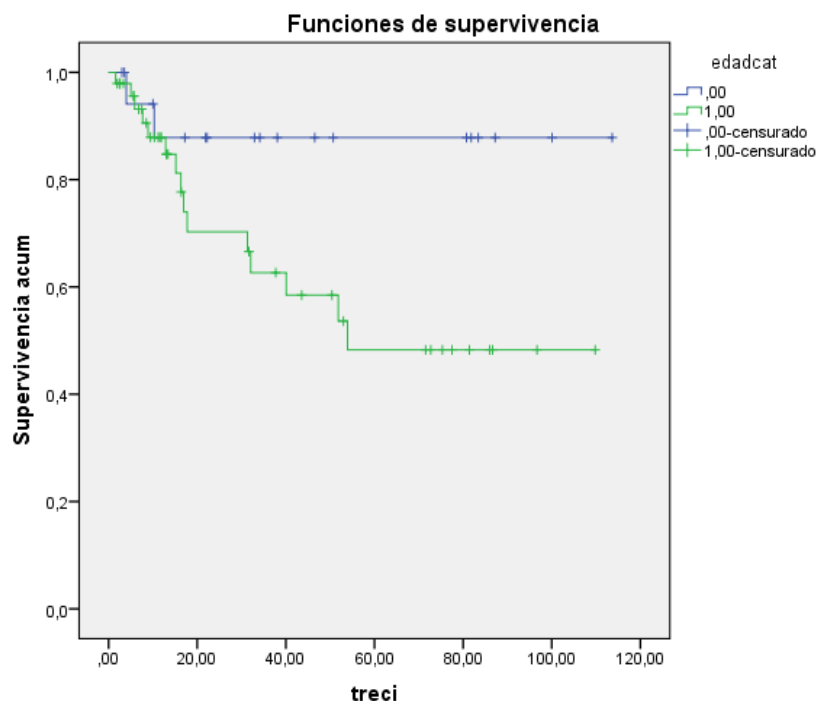


Figura 46. Tiempo libre de enfermedad en función de la edad.

Resumen del procesamiento de casos				
			Censurado	
Edad	Nº total	Nº de eventos	Nº	%
< 45 años	19	2	17	89,5%
≥ 45 años	48	15	33	68,7%
Global	67	17	50	74,6%

Medias y medianas del tiempo de supervivencia					
Edad	Media				Mediana
	Estimación	Error típico	IC 95%		
			Límite inferior	Límite superior	
< 45 años	100,7	8,6	83,9	117,5	.
≥ 45 años	66,0	8,3	49,7	82,3	53,9
Global	78.3	6.9	64.6	92.0	.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia			
Edad	Mediana		
	Error típico	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
< 45 años	.	.	.
≥ 45 años	.	.	.
Global	.	.	.

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	3,765	1	0,052

Tabla 48. Tiempo libre de enfermedad en función de la edad.

## 6. ANALISIS MULTIVARIANTE

### 6.1. Supervivencia global:

Finalmente, para analizar la supervivencia global en función de la afectación ganglionar, principal factor pronóstico, se realizó un estudio multivariante ajustando por los posibles factores de confusión.

Se realizó una regresión de Cox incluyendo las variables que resultaron significativas en el modelo univariante, que fueron, además de la afectación ganglionar, el estadio FIGO y el tamaño tumoral.

El estudio multivariante demuestra que la afectación ganglionar a nivel para-aórtico disminuye la supervivencia global si la comparamos con las pacientes que presentan solamente ganglios pélvicos positivos o bien con las pacientes que presentan ganglios negativos aunque los resultados no son estadísticamente significativos ( $p=0,192$ ). Además, sabemos que la afectación ganglionar a nivel para-aórtico aumenta el riesgo de muerte, multiplicándolo por 3 cuando ganglios pélvicos y para-aórticos están afectados (Tabla 49).

Como vimos en el estudio univariante, la afectación pélvica no disminuye la supervivencia global ya que estos pacientes presentan una supervivencia similar a los pacientes que no tienen ganglios afectados.

El estadio FIGO III-IV multiplica el riesgo de muerte por 3 ( $p=0,051$ ), mientras que el tamaño tumoral mayor de 4 cm aumenta el riesgo por 2 ( $p=0,287$ ), (Tabla 49).

<i>Variables</i>	<i>N</i>	<i>HR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P value</i>
<b>Ganglios pélvicos positivos</b>	20	0,97	0,25-3,82	0,967
<b>Ganglios pélvicos y para-aórticos positivos</b>	12	2,70	0,71-10,22	0,147
<b>FIGO III-IV</b>	11	3,30	0,99-10,88	0,051
<b>Tamaño tumor <math>\geq 4</math> cm</b>	44	2,10	0,54-7,96	0,287

Tabla 49. Análisis multivariante de la supervivencia global.

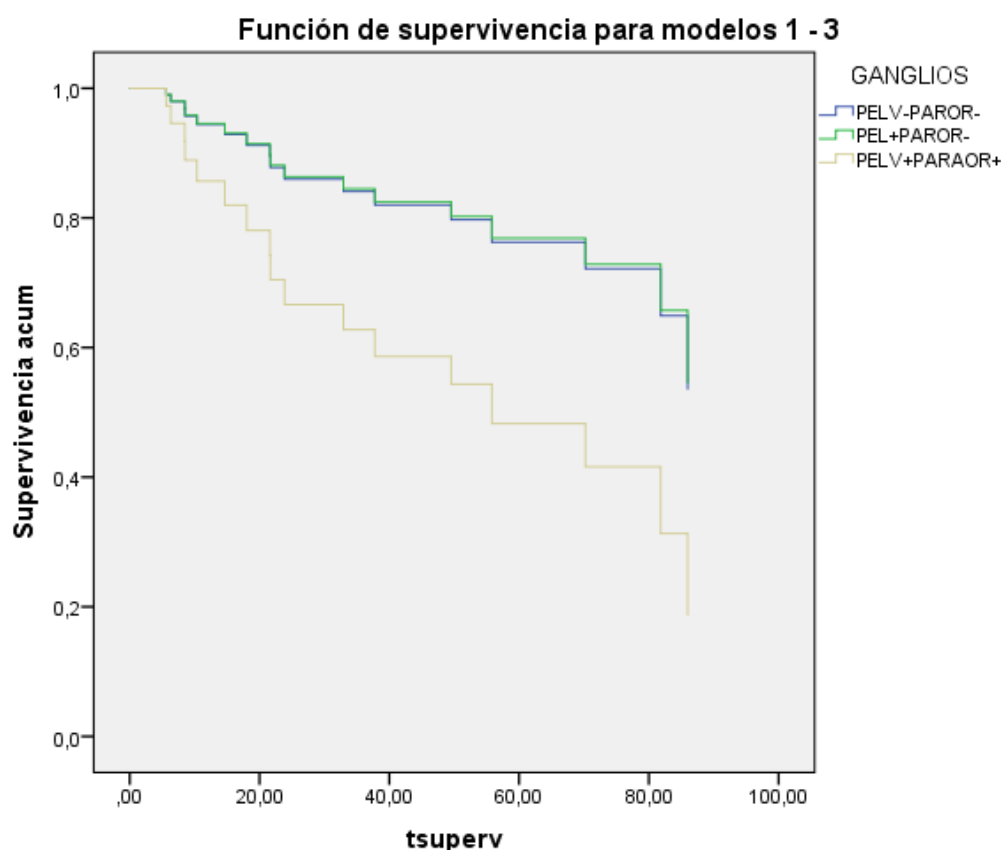


Figura 47. Supervivencia global en función de la afectación ganglionar.

Al realizar la regresión de Cox eliminando la variable tamaño tumoral, encontramos que la afectación ganglionar a nivel pélvico y para-aórtico aumenta por 3 el riesgo de muerte ( $p=0,080$ ), la afectación ganglionar a nivel pélvico sigue sin aumentar la mortalidad, presentando estos pacientes un riesgo similar al de los pacientes con ganglios no afectos (Figura 48).

El estadio FIGO III-IV aumenta por 4 el riesgo de muerte ( $p=0,028$ ).

<i>Variables</i>	<i>N</i>	<i>HR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P value</i>
<b>Ganglios pélvicos positivos</b>	20	1,02	0,26-4,02	0,967
<b>Ganglios pélvicos y para-aórticos positivos</b>	12	3,25	0,87-12,12	0,080
<b>FIGO III-IV</b>	11	3,75	1,15-12,23	0,028

Tabla 50. Análisis multivariante de la supervivencia global.

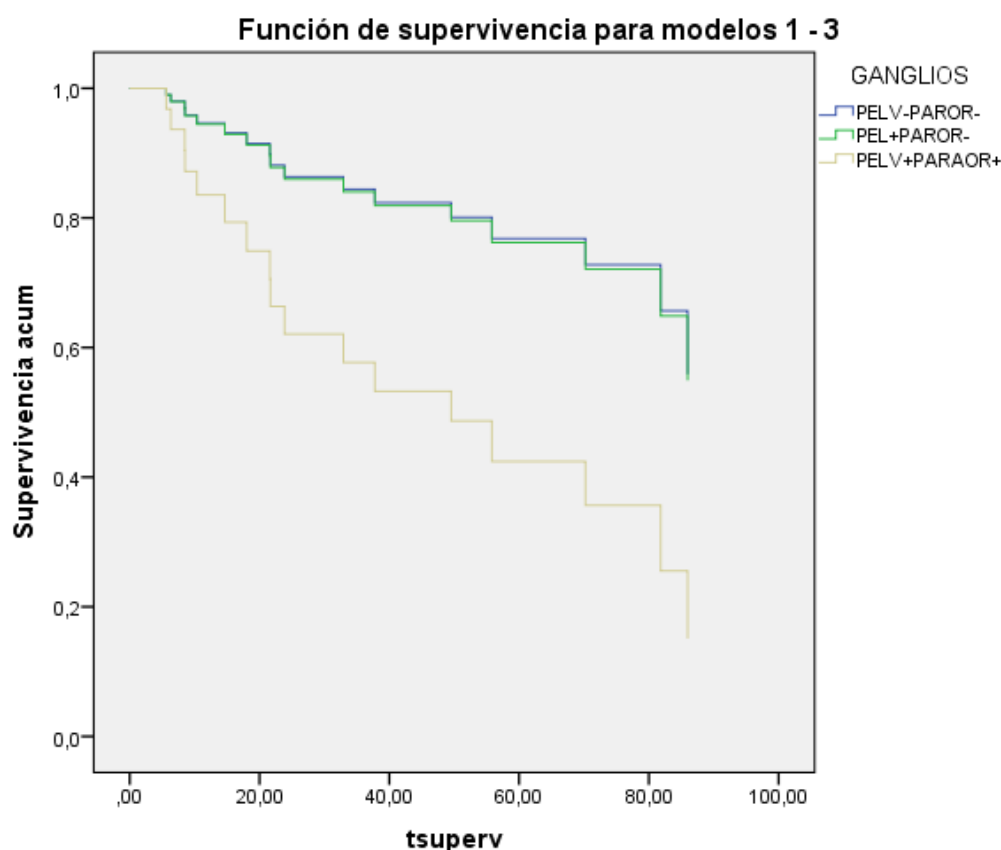


Figura 48. Supervivencia global en función de la afectación ganglionar.

Finalmente hemos realizado una regresión de Cox incluyendo únicamente la afectación ganglionar. En este caso la presencia de ganglios metastáticos a nivel para-aórtico aumenta de forma significativa el riesgo de muerte ( $p=0,008$ ), de manera que los pacientes con afectación a nivel ganglionar a nivel para-aórtico el riesgo de muerte se multiplica por 5 (Tabla 51).

Seguimos sin encontrar diferencias significativas entre pacientes con ganglios pélvicos positivos y pacientes con ganglios negativos (0,365).

<i>Variables</i>	<i>N</i>	<i>HR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P value</i>
<b>Ganglios pélvicos positivos</b>	20	1,73	0,53-5,74	0,365
<b>Ganglios pélvicos y para-aórticos positivos</b>	12	5,00	1,52-16,45	0,008

Tabla 51. Análisis multivariante de la supervivencia global.



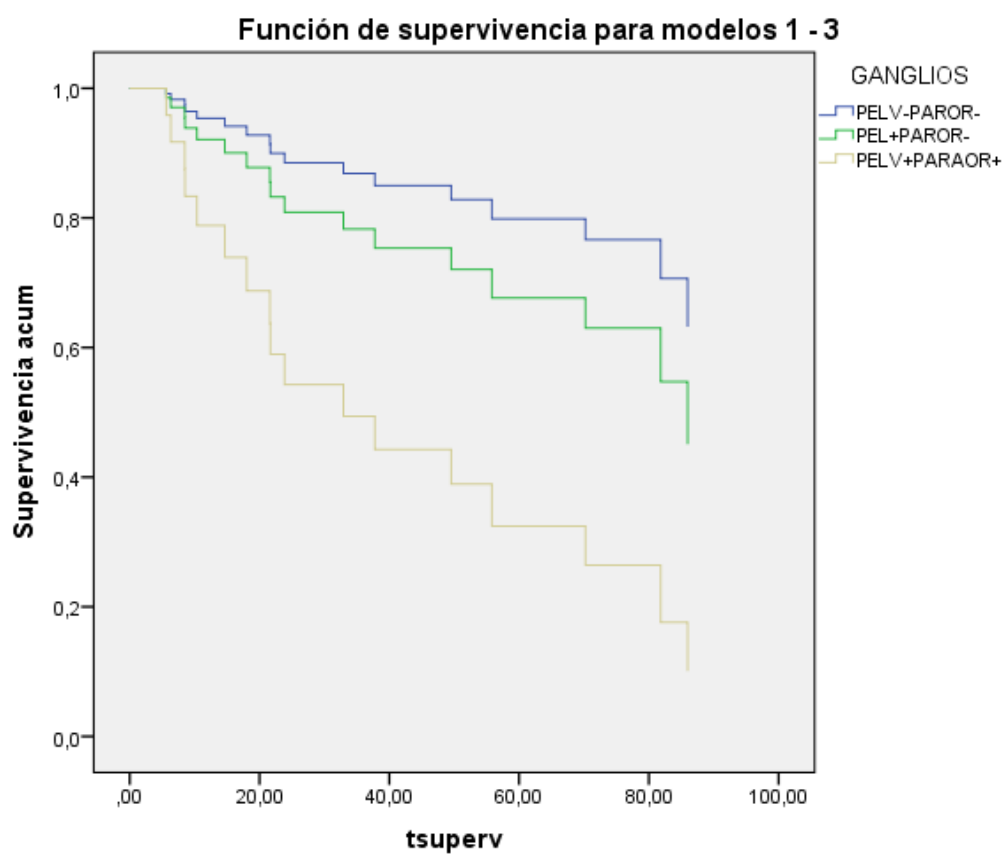


Figura 49. Supervivencia global en función de la afectación ganglionar.

## **6.2. Tiempo libre de enfermedad:**

En segundo lugar, para el análisis del tiempo libre de enfermedad en función de la afectación ganglionar, se realizó también una regresión de Cox. En dicho análisis multivariante se incluyeron las variables que resultaron significativas en el modelo univariante que fueron, además de la afectación ganglionar, el estadio FIGO y la edad.

Tras ajustar por estos factores de confusión, se muestra que la afectación ganglionar aumenta de forma significativa el riesgo de recidiva ( $p=0,016$ ). La presencia de ganglios metastáticos a nivel pélvico aumenta el riesgo de recidiva por 3, mientras que la presencia de ganglios metastáticos a nivel para-aórtico multiplica el riesgo de recidiva por 8 (Tabla 52).

El estadio FIGO III-IV multiplica el riesgo de recidiva por 3, mientras que la edad aumenta por 2 el riesgo de recidiva (Tabla 52).

<i>Variables</i>	<i>N</i>	<i>HR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P value</i>
<b>Ganglios pélvicos positivos</b>	20	2,98	0,70-12,67	0,139
<b>Ganglios pélvicos y para-aórticos positivos</b>	12	7,80	1,84-33,05	0,005
<b>FIGO III-IV</b>	11	2,72	0,92-8,06	0,071
<b>Edad <math>\geq 45</math> años</b>	48	2,23	0,48-10,34	0,304

Tabla 52. Análisis multivariante de la supervivencia libre de enfermedad.

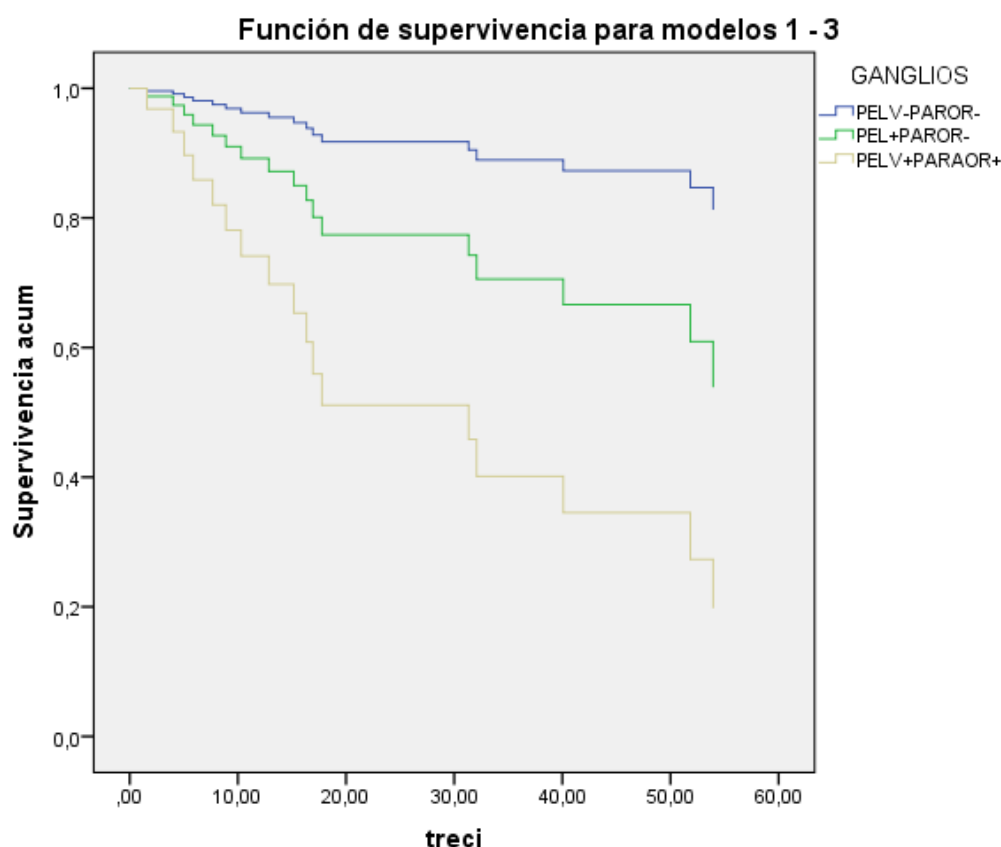


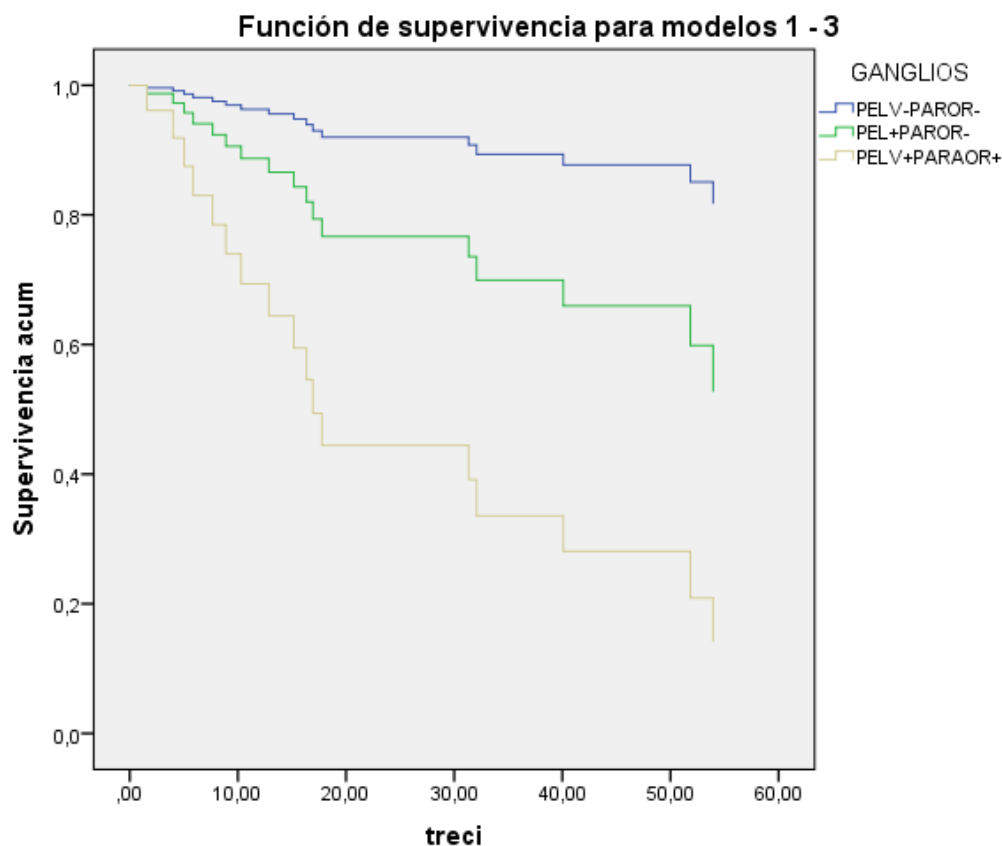
Figura 50. Tiempo libre de enfermedad en función de la afectación ganglionar.

Al realizar la regresión de Cox eliminando la variable edad, encontramos que la afectación ganglionar sigue aumentando el riesgo de recidiva ( $p=0,004$ ). La presencia de metástasis ganglionares a nivel pélvico y para-aórtico aumenta por 10 el riesgo de recidiva ( $p=0,002$ ), la afectación ganglionar a nivel pélvico sigue multiplicando por 3 el riesgo de recidiva (Tabla 53).

El estadio FIGO III-IV aumenta por 3 el riesgo de recidiva ( $p=0,06$ ), (Tabla 53).

<i>Variables</i>	<i>N</i>	<i>HR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P value</i>
<b>Ganglios pélvicos positivos</b>	20	3,17	0,75-13,50	0,118
<b>Ganglios pélvicos y para-aórticos positivos</b>	12	9,70	2,36-39,83	0,002
<b>FIGO III-IV</b>	11	2,83	0,96-8,39	0,060

Tabla 53. Análisis multivariante de la supervivencia libre de enfermedad.



**Figura 51.** Tiempo libre de enfermedad en función de la afectación ganglionar.

Finalmente hemos realizado una regresión de Cox incluyendo únicamente la afectación ganglionar. En este caso la presencia de ganglios metastáticos aumenta el riesgo de recidiva ( $p=0,002$ ). La presencia de metástasis a nivel de los ganglios pélvicos aumenta por 4,5 el riesgo de recidiva, mientras que la presencia de metástasis ganglionares a nivel para-aórtico multiplica por 12 el riesgo de recidiva (Tabla 54).

<i>Variables</i>	<i>N</i>	<i>HR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P value</i>
<b>Ganglios pélvicos positivos</b>	20	4,52	1,16-17,60	0,030
<b>Ganglios pélvicos y para-aórticos positivos</b>	12	12,04	3,05-47,46	0,000

**Tabla 54.** Análisis multivariante de la supervivencia libre de enfermedad.

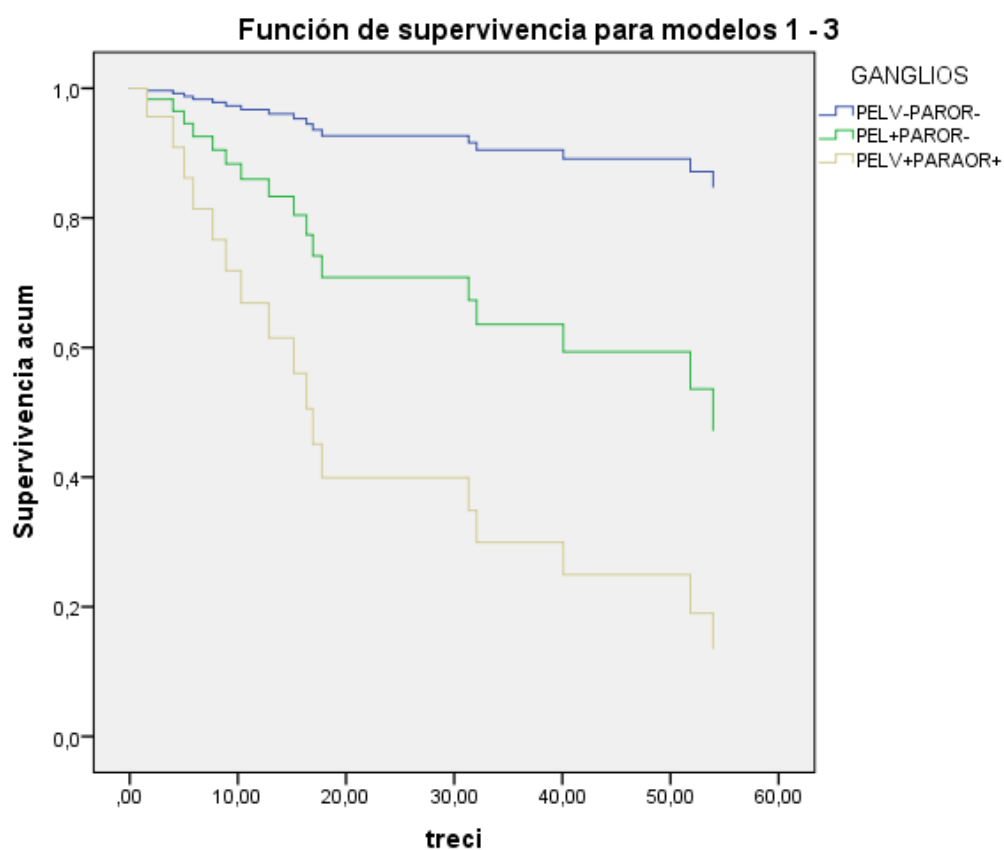


Figura 52. Tiempo libre de enfermedad en función de la afectación ganglionar.



## DISCUSION

El cáncer de cérvix, como ya se ha comentado anteriormente, es una de las neoplasias ginecológicas con mayor tasa de mortalidad, ocupando a nivel mundial el cuarto puesto entre las neoplasias malignas de la mujer (2) y la tercera causa de muerte por cáncer en España en mujeres entre 15 y 44 años (3).

La afectación ganglionar pélvica y/o para-aórtica es el factor pronóstico independiente más importante para el cáncer de cérvix (48, 67). El riesgo de metástasis ganglionares a nivel pélvico se sitúa en torno al 17% en estadios precoces (68), siendo prácticamente inexistente a nivel para-aórtico. Sin embargo, en estadios localmente avanzados, el riesgo de metástasis ganglionares a nivel pélvico se sitúa en torno al 30-50% (67) y a nivel para-aórtico entre el 16-25% (69), mientras que la presencia de metástasis a nivel supraclavicular se encuentra en torno al 10-23% (70).

En nuestro estudio la incidencia de metástasis ganglionares en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado fue del 47,7% a nivel pélvico, mientras que la incidencia de metástasis a nivel para-aórtico fue del 17,9%. Esta tasa de metástasis ganglionares coincide por tanto con la referida en la literatura.

La localización de las metástasis ganglionares también parece aumentar de manera progresiva la probabilidad de recurrencia posterior, que es mayor si están afectados los ganglios para-aórticos (71). En nuestro estudio solamente el 5,7% de las pacientes con ganglios negativos presentaron recurrencia a distancia. Dentro del grupo de pacientes con ganglios pélvicos metastáticos, el 25% presentaron metástasis a distancia, mientras que el 66,7% de las pacientes con afectación de los ganglios para-aórticos presentaron recurrencia a distancia, coincidiendo también con las tasas de recurrencia publicadas en la literatura.

Por lo tanto, la identificación de las pacientes con afectación ganglionar en el momento del diagnóstico resulta crucial ya que nos va a proporcionar información sobre el pronóstico de la paciente. Parece obvio que la ausencia de esta información podría llevar a un tratamiento subóptimo de las pacientes y su eventual influencia en el pronóstico.

De acuerdo con la clasificación de la FIGO 2009, siendo ésta la utilizada por nuestro departamento durante el desarrollo de este proyecto, la estadificación del cáncer de cérvix es clínica y por lo tanto no tiene en cuenta el estado de los ganglios regionales. Pero, como hemos visto, la afectación ganglionar es uno de los factores pronósticos más importantes del cáncer de cérvix, junto con el estadio y el volumen tumoral, de ahí que su conocimiento sea crucial para el manejo de estas pacientes.

Sin embargo, en Octubre de 2018, la FIGO publicó una actualización del sistema de clasificación (72). Entre las novedades, se recomienda la realización de determinadas técnicas de imagen (ECO, RMN, TC y PET) para la valoración del tamaño tumoral, el estado ganglionar y la extensión local y sistémica. Además, incluye que hay que tener en cuenta los resultados de la anatomía patológica para asignar el estadio siempre que se disponga de ellos, como pueden ser la PAAF o biopsia para la detección de metástasis ganglionares (Tabla 55).

En los estadios avanzados se recomienda la realización de linfadenectomía para-aórtica como técnica a tener en cuenta siempre que se disponga de ella, ya que además afirman que los pacientes sometidos a linfadenectomía para-aórtica de estadificación parece que tienen un mejor pronóstico que aquellos en los que solamente se realizó estadificación mediante técnicas de imagen.

Por lo tanto, en esta nueva clasificación, las pacientes estadio III se dividen en tres grupos:

- III A: afectación del tercio inferior de la vagina sin afectación de la pared pélvica.
- III B: afectación de la pared pélvica y/o hidronefrosis o disfunción renal
- III C: afectación de ganglios pélvicos y/o para-aórticos, independientemente del tamaño tumoral o la extensión (especificando si el diagnóstico fue radiológico o por anatomía patológica).

Además dentro de este grupo de pacientes se subdivide en dos grupos en función de la localización de los ganglios afectos:

- III C1: afectación únicamente de ganglios pélvicos
- III C2: afectación de ganglios para-aórticos



El estadio definitivo se asignará por tanto tras finalizar el estudio clínico de la paciente, pero teniendo en cuenta que hay que incluir también los resultados de las técnicas de imagen y analizar los resultados de anatomía patológica.

Esta nueva actualización refuerza por tanto la necesidad el conocimiento previo del estado ganglionar, ya que nos ayuda a seleccionar y evaluar la mejor opción terapéutica disponible para estas pacientes, así como la estimación de su pronóstico.

Stage	Description
I	The carcinoma is strictly confined to the cervix (extensión to the uterine corpus should be disregarded)
IA	Invasive carcinoma that can be diagnosed only by microscopy, with maximum depth of invasión <5 mm
IA1	Measured stromal invasión < 3 mm in depth
IA2	Measured stromal invasión $\geq$ 3 mm in depth and < 5 mm in depth
IB	Invasive carcinoma with measured deepest invasión $\geq$ 5 mm (greater than Stage IA), lesion limited to the cervix uteri
IB1	Invasive carcinoma $\geq$ 5 mm depth of stromal invasión, and < 3 cm in greatest dimension
IB2	Invasive carcinoma $\geq$ 2 cm and < 4 cm in greatest dimension
IB3	Invasive carcinoma $\geq$ 4 cm in greatest dimension
II	The carcinoma invades beyond the uterus, but has not extended onto the lower third of the vagina or to the pelvic wall
IIA	Involvement limited to the upper two thirds of the vagina without parametrial involvement
IIA1	Invasive carcinoma < 4 cm in greatest dimension
IIA2	Invasive carcinoma $\geq$ 4 cm in greatest dimension
IIB	With parametrial involvement but not up to the pelvic wall
III	The carcinoma involves the lower third of the vagina and/or extends to the pelvic wall and/or causes hydronephrosis or nonfunctioning kidney and/or involves pelvic and/or para-aortic lymph nodes
IIIA	The carcinoma involves the lower third of the vagina, with no extensión to the pelvic wall
IIIB	Extension to the pelvic wall and/or hydronephrosis or nonfunctioning kidney (unless known to be due to another cause)
IIIC	Involvement of pelvic and/or para-aortic lymph nodes, irrespective of tumor size and extent (with r and p notations)
IIIC1	Pelvic lymph node metastasis only
IIIC2	Para-aortic lymph nodes metastasis
IV	The carcinoma has extended beyond the true pelvis or has involved (biopsy proven) the mucosa of the bladder or rectum. (A bullous edema, as such, does not permit a case to be allotted to Stage IV)
IVA	Spread to adjacent pelvic organs
IVB	Spread to distant organs

Tabla 55. Nueva clasificación FIGO 2018.

En octubre del 2018, la SEGO publicó también una actualización de la Oncoguía del cáncer de cérvix uterino (73). En esta nueva guía se recomienda utilizar la estadificación propuesta por la American Joint Committee on Cancer (AJCC). Esta consiste en la clasificación TNM, documentando además la estadificación clínica (FIGO).

La TNM se debe basar en la integración del examen físico, las pruebas de imagen y los resultados de anatomía patológica, tras la discusión del caso en un foro multidisciplinar. Además, es importante documentar el método utilizado para asignar el estado tumoral (T), el estado de los ganglios linfáticos (N) y el estado sistémico (M); ya sea mediante examen clínico (c), pruebas de imagen (i) y/o patológico (p).

Ante la sospecha de enfermedad extrauterina (ganglionar o a distancia), recomiendan su biopsia para confirmar o descartar enfermedad metastásica, evitando así tratamientos inadecuados.

En cuanto al manejo de pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado, se recomienda la realización de PET-TC previo al inicio del tratamiento primario con QT-RT. En caso de que el PET sea negativo se realizará linfadenectomía para-aórtica laparoscópica para el diagnóstico de posibles falsos negativos. En pacientes con PET positivo se pasará directamente a tratamiento con QT-RT.

En ambos casos recomiendan considerar la opción de linfadenectomía pélvica para la exéresis de lesiones ganglionares voluminosas con intención de citorreducción, lo cual también es una novedad con respecto a la guía previa.

Estas nuevas recomendaciones otorgan gran importancia al conocimiento previo del estado ganglionar así como al efecto debulking de ganglios macroscópicos a nivel pélvico.

Esta actualización está a su vez en consonancia con la guía publicada recientemente por la Sociedad Europea de Ginecología Oncológica (ESGO), junto con la Sociedad Europea de Radioterapia y de Anatomía Patológica, para el manejo de pacientes con cáncer de cérvix, en la cual se recomienda la realización de linfadenectomía para-aórtica de estadificación en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado que no presentan sospecha de afectación ganglionar en las pruebas de imagen. Además incluyen la posibilidad de realizar linfadenectomía pélvica (debulking) en aquellas pacientes con sospecha de afectación ganglionar a ese nivel (78).

Tanto la nueva Oncoguía de la SEGO, como la guía de la ESGO y la nueva clasificación de la FIGO comparten la importancia del conocimiento previo al inicio del tratamiento del estado ganglionar en pacientes con cáncer de cérvix, idea que motivó el inicio de este proyecto en 2006. Además en la nueva Oncoguía de la SEGO y de la ESGO también se menciona el efecto debulking de la linfadenectomía pélvica lo cual también refuerza el papel de este trabajo.

Como ya se ha mencionado anteriormente, existen diversas técnicas de imagen que nos pueden proporcionar información del estado ganglionar y entre las que cabe destacar la TC, la RMN y la PET.

La TC y la RMN presentan una sensibilidad del 50 y 56% respectivamente con una especificidad del 92 y 91% respectivamente y una tasa de falsos negativos de entre un 20 y un 50% (44). La PET parece presentar una mayor precisión a la hora de detectar metástasis ganglionares, sin embargo la sensibilidad se encuentra entre el 38% y el 86% (45), por lo que la tasa de falsos negativos sigue suponiendo un riesgo no despreciable de infradiagnóstico y por tanto infratratamiento.

En la revisión realizada por Havrilesky et al en 2005, evaluaron la precisión del PET en el cáncer de cérvix y ovario para la detección de metástasis ganglionares, encontrando que el PET tiene una sensibilidad del 84% y una especificidad del 95% para la detección de metástasis ganglionares a nivel para-aórtico, mientras que la RMN presenta una sensibilidad del 67% y una especificidad del 100% (incluyendo éste último análisis únicamente a doce pacientes). Al evaluar la presencia de metástasis ganglionares a nivel pélvico, encontraron una sensibilidad y especificidad del 79% y 99% respectivamente para el PET, y del 72% y 96% respectivamente para la RMN, siendo la sensibilidad de la TC del 42% (47).

Posteriormente en un metanálisis realizado por Choi et al en 2010 para evaluar el papel de la RMN, la TC y la PET para detectar metástasis ganglionares, encontraron una sensibilidad y especificidad del 82% y 95% respectivamente para el PET, 50% y 92% respectivamente para la TC y del 56% y 91% respectivamente para la RMN, cuando realizaron la comparación basada en pacientes. Sin embargo al realizar la comparación en función de la región ganglionar afecta, disminuye la sensibilidad y aumenta la especificidad para el PET y la RMN. Mientras que la TC presenta la misma sensibilidad y especificidad (46).

En el trabajo realizado por Kitajima et al en 2011, se evaluó la precisión del PET/TC con contraste frente al PET/TC sin contraste o la TC, para la detección de metástasis ganglionares en el cáncer de útero. En este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los dos tipos de PET/TC, siendo el PET con contraste ligeramente superior. El PET/TC con contraste sí fue significativamente superior a la TC.

Sin embargo concluyeron que la presencia de metástasis ganglionares no puede ser excluida incluso cuando el PET/CT es negativo, debido a la dificultad para diagnosticar metástasis menores de 5 mm (74).

En una revisión realizada por Gouy S. et al, concluyeron que el PET o PET-CT es la prueba de imagen más precisa para evaluar la enfermedad extrapélvica en el cáncer de cérvix localmente avanzado. Sin embargo, la tasa de falsos negativos al evaluar los ganglios para-aórticos se encuentra en torno al 12 %, principalmente por la dificultad para detectar las metástasis ganglionares menores de 5 mm. Además si se consideran las pacientes con afectación pélvica positiva en el PET, la tasa de falsos negativos a nivel para-aórtico asciende al 22% (67).

En nuestro estudio la RM presenta una sensibilidad y especificidad del 67,7 y 73,5% respectivamente para la detección de ganglios pélvicos y del 66,6 y 96,2% para la detección de ganglios para-aórticos. Mientras que la TC presenta una sensibilidad y especificidad del 68,0 y 90,0% respectivamente para la detección de ganglios pélvicos y del 75,0 y 89,8% para la detección de ganglios para-aórticos. Como puede verse, estos datos son similares a los datos publicados en los diferentes estudios.

Por lo tanto, parece obvio pensar que el procedimiento más adecuado para mejorar la tasa de FP y FN de las pruebas de imagen sería la linfadenectomía de estadificación. El estudio histológico de los ganglios obtenidos mediante la realización de ésta técnica quirúrgica debería considerarse el “gold standard”, con una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%. Además los avances en los equipos laparoscópicos y en las técnicas quirúrgicas de cirugía mínimamente invasiva han permitido reducir la morbilidad asociada a la laparotomía (menor sangrado intraoperatorio, menor número de complicaciones, menor riesgo de adherencias postoperatorias y menor estancia hospitalaria) con resultados quirúrgicos oncológicos similares, y han abierto por tanto nuevas perspectivas de tratamiento.

Actualmente la linfadenectomía por laparoscopia se considera una técnica factible y segura, capaz de aportar información precisa del estado ganglionar permitiéndonos por tanto ofrecer un tratamiento individualizado, pero como cualquier técnica quirúrgica no está exenta de complicaciones y además precisa de ingreso hospitalario.

Marnitz et al analizaron el papel de la linfadenectomía laparoscópica transperitoneal en el cáncer de cérvix uterino localmente avanzado. De las 84 pacientes incluidas en el estudio, ninguna de ellas presentaron complicaciones intraoperatorias. Trece pacientes (15,5%) desarrollaron linfocelos mayores de 5 cm, de los cuales ocho precisaron drenaje laparoscópico (52).

Posteriormente, Gil-Moreno et al, realizaron un estudio similar pero empleando la vía extraperitoneal para realizar la linfadenectomía. De las 87 pacientes incluidas en el estudio ninguna de ellas presentó complicaciones intraoperatorias. Seis (6,9%) presentaron complicaciones postoperatorias: hematoma retroperitoneal en dos casos, linfocelo en tres e infección urinaria en una (50). Uzan et al analizaron también la morbilidad asociada a la linfadenectomía para-aórtica vía extraperitoneal y de los 98 pacientes incluidos en el estudio, ninguno de ellos presentó complicaciones intraquirúrgicas. Siete pacientes (10,7%) presentaron linfocelos sintomáticos, de los cuales en tres se drenaron mediante laparoscopia. Un paciente presentó fallo renal agudo, con posterior recuperación total de la función renal (75).

En un estudio multicéntrico realizado por Gouy et al en 2013, se incluyeron 237 pacientes sometidas a linfadenectomía para-aórtica por vía extraperitoneal. Al analizar la morbilidad encontraron cinco pacientes con complicaciones intraoperatorias de las cuales tres correspondieron a lesiones vasculares menores, que se resolvieron por laparoscopia, mientras que dos de ellas fueron lesiones en el colon sigmoideo que precisaron conversión a laparotomía. Veinticinco (10,5%) pacientes presentaron complicaciones postoperatorias: hematoma retroperitoneal en dos casos, seis pacientes con disestesia, quince pacientes con linfocelo de los cuales catorce precisaron drenaje, una paciente con ascitis quilosa y otra desarrolló hernia intestinal a nivel del puerto de entrada del trócar, sin especificar la localización y el tamaño del mismo (76).

También en el año 2013, del Pino et al, analizaron la morbilidad asociada a la linfadenectomía para-aórtica extraperitoneal. De las 109 pacientes incluidas en el estudio,

solamente una presentó una complicación intraquirúrgica mayor, lesión vascular de la arteria mesentérica inferior, que se resolvió por laparoscopia. Entre las complicaciones postoperatorias, cuatro pacientes presentaron hernia a nivel del trócar umbilical que precisaron cirugía posterior, todas ellas fueron pacientes con un índice de masa corporal mayor de 30 (IMC > 30). Dos pacientes desarrollaron linfocele sintomático que precisó drenaje. Sin embargo, tras la realización sistemática de marsupialización como método de prevención de la aparición de linfocele, ninguna paciente presentó esta complicación (51).

Recientemente, Köhler et al analizaron la morbilidad asociada a la cirugía de estadificación mediante laparoscopia mayoritariamente por vía transperitoenal, encontrándose que de las 123 pacientes incluidas en el estudio, solo el 1,6% presentaron complicaciones intraoperatorias (dos lesiones vasculares mayores) y un 7,3% postoperatorias, siendo el linfedema la más frecuente. Una paciente requirió conversión a laparotomía por presencia de adherencias y obesidad central (77).

En la revisión realizada por Gouy et al en 2012, se encontró que la tasa de complicaciones asociada a la linfadenectomía por vía laparotómica estuvo entre el 10% y el 19%. Sin embargo la tasa de complicaciones se redujo con la utilización de la vía laparoscópica, ocurriendo en torno al 0-7%. Al comparar la vía de abordaje transperitoneal con la extraperitoneal, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad, recurrencia, progresión, pérdida hemática o tiempo quirúrgico; sin embargo la vía extraperitoneal reduce el riesgo de formación de adherencias. Las complicaciones quirúrgicas más frecuentes fueron las urológicas y vasculares, mientras que las complicaciones postoperatorias más frecuentes fueron los linfoceles (67).

En nuestra serie en la que la vía transperitoneal fue el estándar, hubo un 16,3% de complicaciones asociadas a la cirugía. Las intraoperatorias representaron el 5,9% del total, siendo las urológicas las más frecuentes y en concreto la lesión ureteral (dos pacientes presentaron esta complicación), seguido de la lesión vascular (una paciente presentó lesión vascular de la vena cava) y la nerviosa (una paciente presentó lesión del nervio obturador), por lo que nuestros datos son similares a los encontrados en la literatura.

Por otro lado, las complicaciones postoperatorias representaron el 10,4% de las mismas, siendo el linfocele y el linfedema de extremidades inferiores las complicaciones más frecuentes. Además una paciente presentó infección a nivel del puerto de entrada del trócar,

otra hernia intestinal a nivel del trócar umbilical y por último otra paciente presentó una ascitis quilosa.

Al utilizar la vía transperitoneal para realizar la linfadenectomía se reduce el riesgo de formación de linfocelo, por lo que en nuestra serie, solamente dos pacientes presentaron esta complicación. Y este resultado es similar a la literatura revisada en la que se utiliza la vía extraperitoneal con la técnica adecuada, que supone crear una ventana peritoneal (51).

Con estos datos y los procedentes de la literatura publicada podemos afirmar que la linfadenectomía para-aórtica laparoscópica en el cáncer de cérvix localmente avanzado es una técnica segura que presenta baja tasa de complicaciones. La asociación de la linfadenectomía pélvica no parece aumentar la tasa de complicaciones.

Otro aspecto importante a tener en cuenta es la toxicidad asociada al tratamiento con RT en las pacientes sometidas a cirugía de estadificación. En el estudio realizado por Gouy et al encontraron que un 11,8% de las pacientes presentaron un grado de toxicidad moderada o severa según los criterios de terminología común para los eventos adversos asociados al tratamiento (76). Lai et al encontraron una toxicidad  $\geq$  grado 3 en el 38% de las pacientes, pero hay que tener en cuenta que este estudio incluía pacientes sometidas a linfadenectomía extraperitoneal vía laparotómica (79).

En nuestro estudio fueron seis pacientes (8,9%) las que presentaron toxicidad severa (grado 3), mientras que cuatro pacientes (5,9%) presentaron toxicidad grado 4.

El tiempo medio quirúrgico (238 minutos) y la estancia media hospitalaria (3,8 días) fueron ligeramente superiores a los encontrados en estudios donde solamente se realizó linfadenectomía para-aórtica, presentando éstos, una estancia media hospitalaria de 1-3 días y un tiempo operatorio que oscila entre los 140-175 minutos (48, 50, 52). Pero como hemos visto en nuestro estudio no se aumentó la morbilidad y estos datos pueden ser explicados por la asociación de la linfadenectomía pélvica en todas las pacientes.

Es preciso tener en cuenta que la duración de las primeras cirugías fue mayor debido a una menor experiencia quirúrgica. Actualmente la duración media de la cirugía es de 215 min.

El tratamiento del cáncer de cérvix, como ya se ha comentado anteriormente, varía en función del estadio clínico y de los factores pronósticos asociados. En los estadios precoces, la radioterapia y la cirugía ofrecen resultados similares. Pese a ello, la gran mayoría de los autores coinciden en que la cirugía ofrece una serie de ventajas como son la preservación de la función ovárica y una menor afectación de la función sexual.

En los estadios localmente avanzados, el tratamiento estándar es la radioterapia y quimioterapia concomitante, con esquemas basados en cisplatino. El conocimiento previo del estado ganglionar, tanto pélvico como para-aórtico, nos va a permitir el poder adecuar los campos de irradiación a la extensión real de la enfermedad. Y, como ya se ha mencionado anteriormente, la linfadenectomía laparoscópica nos aporta esta información de una manera muy precisa con una mínima tasa de complicaciones.

Con respecto a la modificación del tratamiento en función de la cirugía de estadificación, encontramos que a nivel pélvico 19 pacientes precisaron modificación del tratamiento en base a la linfadenectomía, lo que refleja un porcentaje del 28,3%. Nueve pacientes fueron consideradas como falsos positivos y por lo tanto habrían recibido boost ganglionar a nivel pélvico sin precisarlo; mientras que las otras diez fueron falsos negativos y por lo tanto habrían sido infratratadas.

Por otro lado, a nivel para-aórtico, fueron nueve las pacientes erróneamente clasificados, es decir el 13,4% de las pacientes. Seis fueron falsos positivos y por lo tanto se les habría administrado RT a nivel para-aórtico, aumentando el riesgo de toxicidad en pacientes que no la necesitaban, mientras que tres fueron falsos negativos y por lo tanto no se habrían beneficiado de la RT.

En el estudio realizado por Ramirez et al, se modificó el tratamiento en un 18,3% de las pacientes sometidas a linfadenectomía para-aórtica tras presentar un PET previo negativo (48). Leblanc et al, encontraron que tras la realización de linfadenectomía para-aórtica de estadificación se modificó el tratamiento en un 20% de las pacientes (42).

En una revisión realizada por Smits et al, estimaron una modificación del tratamiento del 7-58%, tras la realización de la linfadenectomía para-aórtica (80).



Algunos autores critican la estadificación quirúrgica por el posible retraso que puede causar en el inicio del tratamiento con quimio-radioterapia, ya que éste puede aumentar la mortalidad por la enfermedad.

En los años 90, el gobierno de Canadá recomendó un máximo de 30 días entre la primera consulta y el inicio del tratamiento con radioterapia para todos los tipos tumorales (81). Por lo tanto si este tiempo no puede ser respetado se recomienda el inicio del tratamiento con QT-RT basado únicamente en pruebas de imagen. Uzan et al, mostraron en su estudio un tiempo medio hasta el inicio del tratamiento de 18 días, concluyendo que la morbilidad de la cirugía no retrasa significativamente el inicio del tratamiento primario (75). En otro estudio más reciente publicado por Pomel et al, se vio que el tiempo medio hasta el inicio del tratamiento fue de 22 días (82).

En nuestro estudio, el tiempo medio entre la cirugía y el inicio del tratamiento con QT-RT fue de 22,9 días (SD +/- 8,64), similar por tanto a los tiempos presentados en la literatura. Este tiempo medio no fue consecuencia de las complicaciones ya que no hubo diferencias significativas entre las pacientes con o sin complicaciones. Además, al analizar la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad en función del tiempo transcurrido entre la cirugía de estadificación y el inicio del tratamiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre aquellas pacientes que iniciaron el tratamiento en los primeros 30 días tras la cirugía frente a las que lo iniciaron después de 30 días.

Al analizar los distintos factores pronósticos que afectan la supervivencia, encontramos que tanto la afectación ganglionar como el estadio FIGO III-IV y el tamaño tumoral > 4 cm impactaron de forma significativa en la supervivencia de estas pacientes. Lo que coincide con lo publicado en la literatura; siendo el estado ganglionar el factor pronóstico más relevante y de ahí la importancia de conocerlo (67).

La supervivencia a cinco años en pacientes con estadio FIGO IB y IIA es del 95% cuando los ganglios son negativos, pero sólo del 78% cuando los ganglios son positivos (83).

Existen varios estudios que analizan el papel de la linfadenectomía en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado y su efecto en la supervivencia. El único ensayo clínico randomizado en el que se compara la estadificación quirúrgica con la estadificación mediante pruebas de imagen (TC o RM) en el cáncer de cérvix localmente avanzado, fue realizado por Lai et al en 2003, pero fue finalizado de forma prematura porque en un análisis

intermedio se encontró una disminución significativa de la supervivencia libre de enfermedad. En un análisis posterior persistió la diferencia y además se observó una supervivencia global también peor en el grupo de pacientes sometidas a cirugía. A pesar de que el grupo de cirugía incluyó a pacientes sometidas a laparoscopia y a laparotomía por vía extraperitoneal no hubo diferencias significativas en la morbilidad. El escaso número de pacientes, junto con la presencia de factores de confusión pueden haber influido también en el resultado final del estudio (79).

Cosin et al realizaron un estudio retrospectivo donde incluyeron a 266 pacientes con carcinoma de cérvix estadio IB-IV sometidas a linfadenectomía pélvica y para-aórtica extraperitoneal previo a tratamiento con radioterapia. Las pacientes fueron agrupadas en función del estado ganglionar como pacientes con ganglios negativos, con presencia de micrometástasis ( $< 5$  mm), con metástasis ganglionares macroscópicas y con metástasis ganglionares no resecables. Todas las pacientes recibieron tratamiento con radioterapia pélvica y de campo extendido en caso de afectación ganglionar para-aórtica. La supervivencia libre de enfermedad a 10 años fue del 35% para el grupo con micrometástasis y del 46% para el grupo con metástasis ganglionares. Estos datos sugieren que la resección de metástasis ganglionares macroscópicas o la aplicación de radioterapia de campo extendido o bien ambos procedimientos juntos, mejoran la supervivencia global de estas pacientes (84).

Sonoda et al revisaron el efecto de la linfadenectomía extraperitoneal en el cáncer de cérvix localmente avanzado. Con una media de seguimiento de 16,5 meses, la supervivencia global fue significativamente superior en las pacientes con ganglios negativos. La media de supervivencia de las pacientes con ganglios negativos fue de 38,6 meses, mientras que las pacientes con ganglios positivos presentaron una supervivencia media de 26,5 meses. El 20% de las pacientes con ganglios metastásicos presentaron recidiva a distancia, mientras que solamente el 6% de las pacientes con ganglios negativos presentaron metástasis a distancia. Por lo tanto, concluyeron que la cirugía de estadificación por laparoscopia es una técnica factible, que permite adecuar de forma precisa los campos de radiación (85).

Posteriormente, Marnitz et al. en 2005, evaluaron el efecto de la linfadenectomía transperitoneal laparoscópica de estadificación en 84 pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado y concluyeron que la cirugía nos proporciona información precisa de la

extensión tumoral lo que permite aplicar un tratamiento individualizado. También encontraron que la resección de 5 o más ganglios pélvicos y/o 5 o más para-aórticos positivos fue asociada con un incremento significativo en la supervivencia global, de manera que la supervivencia en estas pacientes fue similar a la supervivencia de pacientes con ganglios negativos (52).

Leblanc et al analizaron a 184 pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado (IB2-IV) sometidas a linfadenectomía extraperitoneal para-aórtica de estadificación. Encontraron un 24% de afectación metastásica a nivel para-aórtico. La supervivencia global fue de 67,4% y 58,3% a 3 años y 5 años respectivamente; mientras que el tiempo libre de enfermedad fue de 63,9% y 56,3% a 3 y 5 años respectivamente. La supervivencia de las pacientes que no presentaron afectación ganglionar fue similar a la de las pacientes que presentaron metástasis ganglionares menores de 5 mm.

Por lo tanto estos datos apoyan un posible efecto terapéutico de la cirugía de estadificación, sobre todo en pacientes con micrometástasis a nivel para-aórtico (42).

Gold et al, en 2008, concluyeron que la linfadenectomía para-aórtica aportaba un beneficio significativo en cuanto a supervivencia y tiempo libre de enfermedad en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado con presencia de metástasis ganglionares a nivel para-aórtico. De manera que las pacientes estudiadas únicamente con técnicas de imagen presentaron una mayor tasa de recurrencia local y un menor tiempo libre de enfermedad y supervivencia global, siendo el tiempo libre de enfermedad a 4 años para los estadios III y IV del 36,2% y 48,9% en las pacientes del grupo de imagen y linfadenectomía respectivamente. La supervivencia global a 4 años fue del 40,0% y 54,3% para las pacientes del grupo imagen y linfadenectomía respectivamente (45).

Gil-Moreno et al analizaron el papel de la linfadenectomía extraperitoneal por laparoscopia en el cáncer de cérvix localmente avanzado. Se incluyeron 87 pacientes en el estudio. A los tres años de seguimiento la tasa de supervivencia global y el tiempo libre de enfermedad fuer del 74,8% y 86,0% respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes con ganglios para-aórticos positivos y las pacientes con ganglios negativos. Por lo que concluyeron que la linfadenectomía es un procedimiento factible y seguro que permite identificar a las pacientes con ganglios positivos y por tanto individualizar el tratamiento (50).

Del Pino et al analizaron el papel de la laparoscopia en el cáncer de cérvix uterino avanzado. Las 109 pacientes incluidas en dicho estudio fueron sometidas a linfadenectomía para-aórtica extraperitoneal por laparoscópica con resección selectiva de ganglios sospechosos a nivel pélvico. Las pacientes con ganglios negativos presentaron mayor tasa de supervivencia y tiempo libre de enfermedad que las pacientes con ganglios positivos independientemente de la localización de los ganglios metastáticos. No se encontraron diferencias significativas entre pacientes con ganglios pélvicos y pacientes con ganglios para-aórticos afectados (51). Por lo tanto la evaluación del estado ganglionar, no solo a nivel para-aórtico sino también a nivel pélvico nos puede proporcionar una importante información de cara al pronóstico de estas pacientes, lo que apoyaría el papel de la linfadenectomía pélvica sistemática como hemos planteado en nuestro trabajo.

Gouy et al realizaron un estudio prospectivo multicéntrico donde analizaron el efecto de la linfadenectomía para-aórtica de estadificación en 237 pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado y PET negativo. Se encontró la misma tasa de supervivencia en pacientes con metástasis ganglionares a nivel para-aórtico menores de 5 mm que en pacientes sin afectación metastásica a ese nivel. La supervivencia global a los 3 años fue de un 88,0% y a los 5 años descendió hasta un 78,0%, mientras que el tiempo libre de enfermedad a 3 y 5 años fue de 71,0% y 62,0% respectivamente (76).

Más recientemente, Pomel et al realizaron un estudio de cohortes retrospectivo, donde analizaron la supervivencia en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado sometidas a linfadenectomía para-aórtica. De las 187 pacientes incluidas en el estudio, todas ellas recibieron tratamiento con QT-RT. Ochenta y nueve pacientes fueron sometidas a cirugía de estadificación, mientras que en 98 se realizó PET/CT para valorar el estado ganglionar. Las pacientes incluidas en el grupo PET/CT presentaron un tiempo libre de enfermedad a dos y cinco años de seguimiento significativamente superior que las pacientes incluidas en el grupo cirugía (80,9% vs 57,1% y 70,5% vs 49,2% respectivamente). La supervivencia global a los 2 y 5 años de seguimiento también fue significativamente mayor en el grupo PET/CT que en el grupo cirugía (93,5% vs 78,5% y 85,1% vs 63,8%). En este estudio, los autores concluyeron que la cirugía de estadificación en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado reducía tanto la supervivencia global como el tiempo libre de enfermedad (82).

A la vista de los estudios publicados, la linfadenectomía de estadificación en el cáncer de cérvix localmente avanzado, proporciona información precisa del estado ganglionar tanto a nivel pélvico como para-aórtico.

La presencia de metástasis ganglionares, como hemos descrito previamente, es uno de los factores pronósticos más importantes en el cáncer de cérvix, por lo que su conocimiento nos permite saber el riesgo de mortalidad de cada paciente.

Además, el conocimiento preciso del estado ganglionar resulta de vital importancia para planificar el tratamiento de forma adecuada y proporcionar un tratamiento individualizado. Sin embargo, no está tan claro el papel terapéutico de esta técnica. En este sentido un estudio multicéntrico iniciado en el año 2014 trató de ayudar a resolver esta pregunta. Fue el estudio LiLACS (Lymphadenectomy in Locally Advanced Cervical Cancer Study) que tenía como objetivo primario determinar si la linfadenectomía para-aórtica de estadificación previa al tratamiento primario con QT-RT se asociaba a una mayor supervivencia en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado, comparado con la estadificación radiológica con PET/CT (18). Pero este estudio fue suspendido posteriormente por dificultades para poder llevarse a cabo.

En nuestro estudio, con una mediana de seguimiento de 54,6 meses (5,0-122,2), la supervivencia global a tres y cinco años fue del 77,2% y 67,3% respectivamente (Tabla 26). Al analizar la supervivencia global en función de la afectación ganglionar observamos que las pacientes sin afectación ganglionar presentaron una supervivencia a tres y cinco años del 87,9% y 81,6% respectivamente, mientras que en las pacientes con ganglios positivos, independientemente de la localización, la supervivencia fue de 65,9% y 49,9% a los tres y cinco años respectivamente.

Además, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con ganglios negativos y aquellas que solamente presentaron afectación a nivel pélvico.

El tiempo libre de enfermedad a 3 y 5 años en nuestro proyecto fue del 71,4% y 60,5% respectivamente (Tabla 26). Las pacientes con ganglios negativos presentaron un mayor tiempo libre de enfermedad que las pacientes con ganglios positivos ( $p=0,001$ ). En nuestra serie solamente 2 pacientes presentaron recidiva a nivel local, lo que representa un 91,1% de control local a 5 años.

Quince pacientes (22,3%) presentaron recidiva a distancia, incluyendo las pacientes con recidiva a nivel aórtico. Si tenemos en cuenta el estado ganglionar, solamente dos pacientes

con ganglios negativos presentaron recidiva a distancia (5,7%). Mientras que ocho pacientes con ganglios pélvicos y para-aórticos positivos (66,6%) presentaron recidiva a distancia. Por lo tanto fueron 17 las pacientes (25,3%) que presentaron recidiva (independientemente de la localización) en el tiempo de seguimiento. Esta tasa de recidiva es ligeramente inferior a la presentada por Leblanc, que fue del 36,4%, con una mediana de seguimiento de 26,8 meses (42) (Tabla 26).

Del Pino por su parte, presentó una tasa de recidiva del 28%, con una mediana de seguimiento de 43,1 meses (51).

	<b>SG a 3 años</b>	<b>SG a 5 años</b>	<b>SLE a 3 años</b>	<b>SLE a 5 años</b>
<i>Leblanc</i>	67,4%	58,3%	63,9%	56,3%
<i>Gouy</i>	88,0%	78%	71,0%	62,0%
<i>Pomel</i>		63,8%		49,2%
<i>Estudio actual</i>	77,2%	67,3%	71,4%	60,5%

Tabla 56. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

Por lo tanto, podemos concluir que la linfadenectomía pélvica de estadificación asociada a la linfadenectomía para-aórtica es una técnica segura, que junto al aumento de radiación a nivel pélvico en pacientes con ganglios metastáticos a ese nivel, podría aumentar el control local de la enfermedad, disminuyendo el riesgo de recidiva a distancia y por lo tanto podría aumentar la supervivencia de estas pacientes.

## CONCLUSIONES

- 1.- La tasa de supervivencia global y de tiempo libre de enfermedad a cinco años en nuestro estudio, con una mediana de seguimiento de 54,6 meses, es del 67,3% y 60,5% respectivamente.
- 2.- La tasa de complicaciones intraoperatorias en nuestra muestra es del 5,9%, siendo todas ellas solventadas durante la cirugía.
- 3.- La tasa de toxicidad severa o incapacitante (grado 3 y 4 ) asociada al tratamiento radioterápico en nuestra población es del 14,9%.
- 4.- La linfadenectomía pélvica añadida a la linfadenectomía para-aórtica por laparoscopia vía transperitoneal para la estadificación de las pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado es una técnica segura que proporciona información precisa de la afectación ganglionar y permite por tanto individualizar el tratamiento posterior, disminuyendo el número de falsos negativos y falsos positivos de las pruebas de imagen (TC y RMN).
- 5.- Los factores pronósticos más importantes asociados a la supervivencia fueron el estado ganglionar, el tamaño tumoral y el estadio FIGO.





## BIBLIOGRAFIA

- 1) Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
- 2) Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-386.
- 3) Oncoguía SEGO: Cáncer de Cuello Uterino 2013. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO , Octubre 2013.
- 4) Walboomers JM, Jacobs MV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12–19.
- 5) Gravitt P.E. The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest* 2011;121(12):4593–4599.
- 6) Chelimo C, Woulde TA, et al. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. *Journal of Infection* 2013; 66: 207-217.
- 7) González and Green. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,907 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological Studies. *Int J Cancer* 2006; 120: 885-891.
- 8) Singh M, Mockler D, Akalin A, et al. Immunocytochemical localization of P16 and Ki-67 predicts CIN 2/3 and AIS/adenocarcinoma. *Cancer Cytopathol.* 2012; 120(1): 26-34.
- 9) Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. WHO Classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2014. World Health Organization Classification of Tumors; vol 6.
- 10) Pimenta et al. Estimate of the global burden of cervical adenocarcinoma and potential impact of prophylactic human papillomavirus vaccination. *BMC Cancer.* 2013; 13:553.
- 11) Fujiwara K, Monk B, Devouassoux-Shisheboran M. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Why is it different?. *Curr Oncol Rep.* 2014; 16(12): 416.
- 12) Lataifeh IM, Al-Hussaini M et al. Villoglandular papillary adenocarcinoma of the cervix: a series of 28 cases including two with lymph node metastasis. *Int J Gynecol Cancer.* 2013; 23: 900-905.

- 13) Lea JS et al. Adenosquamous histology predicts poor outcome in low-risk stage IB1 cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 2003; 91(3): 558-562.
- 14) Thelmo WL, Nicastrì AD et al. Mucoepidermoid carcinoma of uterine cervix stage IB. Long term follow up, histochemical and immunohistochemical study. *Int J Gynecol Pathol.* 1990;9:316-324.
- 15) Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009; 105(2): 107-8
- 16) Holman L, Levenback C, Frumovitz M. Sentinel lymph node evaluation in woman with cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014; 21(4): 540-545
- 17) Mitchell DG, Snyder B, Coakley F, et al. Early invasive cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed tomography, and clinical examination, verified by pathologic results, in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5687-5694.
- 18) Frumovitz M, Querleu D et al. Lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer study (LiLACS): A phase III clinical trial comparing surgical to radiologic staging in patients with stages IB2-IVA cervical cancer. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21(1): 3-8.
- 19) Reesink-Peters N, van der Velden J, ten Hoor KA, et al. Preoperative serum squamous cell carcinoma antigen levels in clinical decision making for patients with early-stage cervical cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1455-1462.
- 20) Henriksen E. The lymphatic spread of carcinoma of the cervix and of the body of the uterus: a study of 420 necropsies. *Am J Obstet Gynecol* 1949;58:924-942
- 21) Quinn MA, Benedet JL, et al. Carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 (1): S43-103.
- 22) Ditto A, Martinelli F et al. The role of lymphadenectomy in cervical cancer patients: the significance of the number and the status of lymph nodes removed in 526 cases treated in a single institution. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20: 3948-3954.
- 23) Song S, Kim JY, Yoo HJ, et al. The size of the metastatic lymph node is an independent prognostic factor of the patients with cervical cancer treated by definitive radiotherapy. *radiother Oncol.* 2013; 108(1): 168-73.
- 24) Burghardt E, Baltzer J, Tulusan AH, et al. Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. *Cancer.* 1992; 70: 648-655.
- 25) Mabuchi S, Okazawa M, et al. Impact of histological subtype on survival of patients with surgically-treated stage IA2-IIB cervical cancer: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2012; 127: 114-120.

- 26) Winer I, Alvarado-Cabrero I, Hassan O, et al. The prognostic significance of histologic type in early stage cervical cancer - A multi-institutional study. *Gynecol Oncol.* 2015; 137(3): 474-8.
- 27) Kosary CL. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an análisis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva and vagina. *Semin Surg Oncol.* 1994; 10 (1): 31-46.
- 28) Boyce JG, Fruchter RG, Nicastrì AD, et al. Vascular invasion in Stage I carcinoma of the cervix. *Cancer* 1984; 53: 1175-1180.
- 29) Creasman WT, Kohler MF. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer?. *Gynecol Oncol* 2004; 92(2): 525-9
- 30) Delgado G, Bundy B, Zaino R, et al. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1990; 38(3): 352-7.
- 31) Guideline NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology, cervical cancer. 2014
- 32) Frumovitz M, Sun CC, Schover LR, et al. Quality of life and sexual functioning in cervical cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2005; 23(30): 7428-36.
- 33) Landoni F, Zanagnolo V, Lovato-Diaz L, et al. Ovarian metastases in early-stage cervical cancer (IA2-IIA): a multicenter retrospective study of 1965 patients (a Cooperative Task Force study). *Int J Gynecol Cancer.* 2007; 17: 638-628.
- 34) Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 1974; 44(2): 265-272.
- 35) Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 297-303.
- 36) Roy M, Plante M. Pregnancies alter radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179: 1491-6.
- 37) Pareja R, Rendón GJ, Vasquez M, et al. Immediate radical trachelectomy versus neoadjuvant chemotherapy followed by conservative surgery for patients with stage IB1 cervical cancer with tumors 2cm or larger: A literature review and analysis of oncological and obstetrical outcomes. *Gynecol Oncol.* 2015; 137(3): 574-80.
- 38) Imboden S, Papadia A, Nauwerk M, et al. A comparison of radiocolloid and indocyanine green fluorescent Imaging, centinela lymph node zapping in patients with cervical cancer undergoing laparoscopic surgery. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 4198-4203.

- 39) Leita M. Improving centinela lymph node detection in patients with cervical cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 4115-4116.
- 40) Lecuru F, Mathevet P, Querleu D, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol*. 2011. 29(13): 1686-1691.
- 41) Kadkhodayan S, Hasanzadeh M, Treglia G, et al. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: a systematic review and meta-analysis of the pertinente literature. *Eur J Surg Oncol*. 2015; 41(1): 1-20.
- 42) Leblanc E, Narducci F, Frumovitz M, et al. Therapeutic value of pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 304-311.
- 43) Bipat S, Glas AS, Van der Velden J, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 59-66.
- 44) Choi HJ, Roh JW, Seo SS, et al. Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma: a prospective study. *Cancer* 2006; 106: 914-922.
- 45) Gold MA, Tian C, Whitney CW, et al. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 2008; 112: 1954-1963.
- 46) Choi HJ, Ju C, et al. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonante Imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/ computed tomography for the detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis. *Cancer Sci* 2010; 101: 1471-1479.
- 47) Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, et al. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 183-191.
- 48) Ramirez PT, Jhingran A, Macapinlac HA, et al. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer: a prospective correlation of surgical findings with PET/CT findings. *Cancer* 2011; 117 (9): 1928-1934.
- 49) Leblanc E, Gauthier H, Querleu D, et al. Accuracy of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the pretherapeutic detection of occult para-aortic node involvement in patients with a locally advanced cervical carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18: 2302-2309.

- 50) Gil-Moreno A, Franco-Camps S, Cabrera S, et al. Pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of bulky or locally advanced cervical cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18: 482-89.
- 51) Del Pino M, Fusté P, Pahisa J, et al. Laparoscopic lymphadenectomy in advanced cervical cancer: prognostic and therapeutic value. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 1675-1683.
- 52) Marnitz S, Kohler C, Roth C, et al. Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecol Oncol* 2005; 99: 536-544.
- 53) Cartron G, Leblanc E, et al. Complications of laparoscopic lymphadenectomy in gynaecologic oncology. A series of 1102 procedures in 915 patients. *Gynecologie Obstétrique & Fertilité*. 2005; 33: 304-314.
- 54) Weinberger V, Cibula D, Zikan M. Lymphocele: prevalence and management in gynecological malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014; 14(3): 307-17.
- 55) Shibuya Y, Asano K, Hayasaka A, et al. A novel therapeutic strategy for chylous ascities alter gynecological cancer surgery: a continuous low-pressure drainage system. *Arch Gynecol Obstet*. 2013; 287(5): 1005-8.
- 56) Jhingran A, Eifel PJ, Ramirez PT. Treatment of locally advanced cervical cancer. In: Eifel PJ, Gershenson DM, Kavanagh JJ, Silva EG. *Gynecologic Cancer*. Springer. 2006; 102-124.
- 57) Green JA, Kirwan J, Tierney J, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005, Issue 3. Art. N°.: CD002225.
- 58) Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004; 22: 872-880.
- 59) **Libro Perez y Brady**
- 60) Fyles A, Keane TJ, Barton M, et al. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiother Oncol*. 1992; 25: 273-279
- 61) Small W Jr, Winter K, Levenback C, et al. Extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin chemotherapy for cervical cancer with positive para-aortic or high common iliac lymph nodes: results of ARM 1 of RTOG 0116. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 2007; 68(4): 1081-1087.
- 62) Lertsanguansinchai P, Lertbutsayanukul C, Shotelersuk K, et al. Phase III randomized trial comparing LDR and HDR brachytherapy in treatment of cervical carcinoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 2004; 59(5): 1424-1431.

- 63) Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD008285
- 64) Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Eng J Med*. 1999; 340(15): 1144-53.
- 65) Kim YS, Shin SS, Nam JH, et al. Prospective randomized comparison of monthly fluorouracil and cisplatin versus weekly cisplatin concurrent with pelvic radiotherapy and high dose rate brachytherapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 195-200.
- 66) Toledo E, Seguí-Gómez M, Martínez-González MA. Repaso de conceptos básicos de estadística. In: Martínez-González MA, Seguí-Gómez M. *Compendio de salud pública*. Ulzama Digital, 2007: 51-105.
- 67) Gouy S, Morice P, Narducci F, et al. Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET. *Lancet Oncol*, 2012; 13: e112-e220.
- 68) Samlal RA, van der Velden J, Ten Kate FJ, et al. Surgical pathologic factors that predict recurrence in stage IB and IIA cervical carcinoma patients with negative pelvic lymph nodes. *Cancer* 1997; 80:1234-1240.
- 69) Berman ML, Keys H, Creasman W, et al. Survival and patterns of recurrence in cervical cancer metastatic to periaortic lymph nodes (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1984; 19:8-16.
- 70) Vasilev SA, Schlaerth JB. Scalene lymph node sampling in cervical carcinoma: a reappraisal. *Gynecol Oncol*. 1990; 37:120-124.
- 71) Hwang L, Bailey A, Lea J, et al. Para-aortic nodal metastases in cervical cancer: a blind spot in the International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system: current diagnosis and management. *Futur Oncol* 2015; 11(2): 309-22.
- 72) Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018; 143: 22-36.
- 73) Oncoguía SEGO: Cáncer de Cuello Uterino 2018. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2018.
- 74) Kitajima K, Suzuki K, Senda M, et al. Preoperative nodal staging of uterine cancer: is contrast-enhanced PET/CT more accurate than non-enhanced PET/CT or enhanced CT alone? *Ann Nucl Med*, 2011; 25(7): 511-519.

- 75) Uzan C, Souadka A, Gouy S, et al. Analysis of morbidity and clinical implications of laparoscopic paraaortic lymphadenectomy in a continuous series of 98 patients with advanced-stage cervical cancer and negative PET-CT imaging in the paraaortic area. *Oncologist*. 2011; 16: 1021-1027.
- 76) Gouy S, Morice P, Narducci F, et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 3026-3033.
- 77) Kohler C, Mustea A, Marnitz S, et al. Perioperative morbidity and rate of upstaging after laparoscopic staging for patients with locally advanced cervical cancer: results of a prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213 (4): 503.
- 78) Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society of Radiotherapy and Oncology/ European Society of Pathology Guidelines for the Management of patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018; 28 (4): 641-6655.
- 79) Lai CH, Huang KG, Hong JH, et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2003; 89: 160-167.
- 80) Smits RM, Zusterzeel PL, Bekkers RL. Pretreatment retroperitoneal para-aortic lymph node staging in advanced cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24(6): 973-83.
- 81) Mackillop W, Fu H, Quirt CF, et al. Waiting for radiotherapy in Ontario. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994; 30: 221-28.
- 82) Pomel C, Martinez A, Bourgin C, et al. Survival effect of laparoscopic para-aortic staging in locally advanced cervical cancer: a retrospective cohort analysis. *BJOG*. 2017; 214(7): 1089-1094.
- 83) Kim SM, Choi HS, Byun JS. Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *Int J Gynecol Cancer*. 2000; 10(4): 305–12.
- 84) Cosin J, Fowler J, Chen M, et al. Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma: the case for lymph node debulking. *Cancer*. 1998; 82: 2241-2248.
- 85) Sonoda Y, Leblanc E, Querleu D, et al. Prospective evaluation of surgical staging of advanced cervical cancer via laparoscopic extraperitoneal approach. *Gynecol Oncol*. 2003; 91(2): 326-331.

